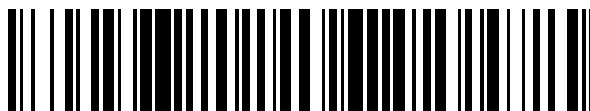


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 565**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/60** (2006.01) **C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/10** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2010 E 10734963 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2454239**

54 Título: **Derivados de triazol e imidazol sustituidos como moduladores de gamma secretasa**

30 Prioridad:

**15.07.2009 EP 09165585**

**01.06.2010 EP 10164625**

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

**07.11.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)**

**1125 Trenton-Harbourton Road**

**Titusville NJ 08560, US y**

**CELLZOME LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WU, TONGFEI;**

**GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;**

**ROMBOUTS, FREDERIK JAN RITA;**

**BISCHOFF, FRANÇOIS PAUL;**

**BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE;**

**OEHLRICH, DANIEL;**

**DE CLEYN, MICHEL ANNA JOZEF;**

**PIETERS, SERGE MARIA ALOYSIUS;**

**MINNE, GARRETT BERLOND;**

**VELTER, ADRIANA INGRID;**

**VAN BRANDT, SVEN FRANCISCUS ANNA y**

**SURKYN, MICHEL**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 519 565 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol e imidazol sustituidos como moduladores de gamma secretasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de triazol e imidazol 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**

15 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.

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

30 Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana, familiar de EA se han relacionado con mutaciones de cambio de sentido en la  $\beta$ -APP y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de EA se han correlacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede relacionarse con al menos el 30% de la población con EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico para EA. Todas las mutaciones, encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A $\beta$ ), específicamente A $\beta$ <sub>42</sub>, 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 $\beta$ .

45 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 unido a membrana de 11 kDa (CTF). 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 $\beta$ <sub>42</sub>, aumenta selectivamente en pacientes que portan determinadas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y se han correlacionado estas mutaciones con EA familiar de aparición temprana. Por tanto, muchos investigadores creen que A $\beta$ <sub>42</sub> es la principal culpable de la patogénesis de EA.

50 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.

55 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).

60 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 EA.

65

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

De hecho, este hallazgo se apoyó por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de determinados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sobre  $\gamma$ -secretasa (documento US 2002/0128319; 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 ciclooxigenasas (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). Más recientemente, el AINE R-flurbiprofeno, un enantiómero que carece de actividad inhibitoria de Cox y toxicidad gástrica relacionada, ha fracasado en un gran ensayo de fase III puesto que el fármaco no mejoró la capacidad para pensar o la capacidad de los pacientes para llevar a cabo las actividades diarias significativamente más que en aquellos pacientes con placebo.

El documento WO 2009/032277 se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de  $\gamma$ -secretasa; el documento WO 2009/050227 se refiere a derivados de piridazina para inhibir la reducción de péptidos beta amiloides;

El documento WO 2004/110350 se refiere a derivados de tiazolilo y a su uso en la modulación de beta amiloide.

El documento US 20090062529 se refiere a derivados de cinnamida multicíclicos eficaces para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa provocada por amiloide- $\beta$ .

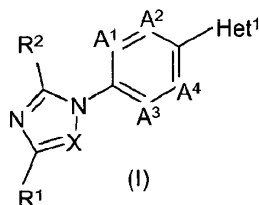
Journal of Organic Chemistry; vol. 51; n.º 16; págs. 3228-3231; Matthews, Donald P. *et al.*, describe procedimientos sintéticos para la preparación de 4(5)-cianoimidazoles, incluyendo 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol. Sin embargo no se menciona el uso para estos compuestos.

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

### Descripción de la invención

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

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



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

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

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

X es CH o N;

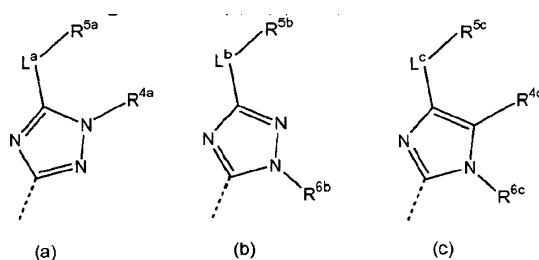
A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; halo; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquiloilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno; flúor; o alquiloilo C<sub>1-4</sub>;

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>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c)



5

R<sup>4a</sup> es hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, Ar<sup>1</sup>, tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y O-Ar<sup>1</sup>;

10

R<sup>4c</sup> es hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, Ar<sup>1</sup>, tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y O-Ar<sup>1</sup>;

15

en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o cada Ar<sup>1</sup> es independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

20

25

en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropiraniilo o tetrahydrofuranilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

30

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

35

en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> tetrahydrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo, 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo;

40

45

en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, acilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropiraniioxilo, tetrahydrofuranioxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> y ciclopipilo,

50

y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

55

o Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno

seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o  $Ar^2$  es quinolinilo;

5  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo; alcanodiilo  $C_{2-6}$ ; carbonilo; O; S;  $S(=O)_p$ ;  $NR^9$ ;  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; alcanodiil  $C_{1-4}-NR^9$ ;  $NR^{12}-(C=O)$ ;  $(C=O)-NR^{12}$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo  $C_{1-6}$  pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{1-6}$ ;

10 p representa 1 ó 2;

$R^{6b}$  y  $R^{6c}$  representan hidrógeno o metilo;

15 cada  $R^7$  es independientemente hidrógeno, acilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

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

$R^{12}$  es hidrógeno o metilo;

25 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos;

siempre que el compuesto no sea 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol.

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

Se encontró sorprendentemente que los presentes compuestos modulaban la actividad  $\gamma$ -secretasa *in vitro* e *in vivo*, y por tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, lesión cerebral traumática (LCT), deterioro cognitivo leve (DCL), 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 EA u otros trastornos con patología de beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

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

40 Más especialmente los compuestos pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención de EA, angiopatía amiloide cerebral, demencia por infartos múltiples, demencia pugilística o síndrome de Down.

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

50 La presente invención se describirá a continuación adicionalmente. En los siguientes apartados, se definen diferentes aspectos de la invención en detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como que es preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como que son preferidas o ventajosas.

### Descripción detallada de la invención

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

60 Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, pretende indicar, a menos que se indique de otro modo o quede claro a partir del contexto, que uno o más hidrógenos, en particular desde 1 hasta 4 hidrógenos, preferiblemente desde 1 hasta 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación para dar un agente terapéutico.

65 El término "halo" o "halógeno" como grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo a menos

que se indique de otro modo o quede claro a partir del contexto.

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 el 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, preferiblemente desde 1 hasta 4 átomos de carbono, más preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener. 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 tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

15 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 el 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, preferiblemente desde 1 hasta 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. 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 tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *isobutilo* y *terc*-butilo); y similares.

20 El término “acilo C<sub>1-4</sub>” solo o en combinación se refiere a un radical que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono en el que carbonilo está unido a hidrógeno o un hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de acilo C<sub>1-4</sub> adecuado incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo e iso-buirilo. En particular acilo C<sub>1-4</sub> es acetilo.

25 El término “alquioxilo 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 alquioxilo adecuado incluyen metiloxilo, etiloxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo, *terc*-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

30 El término “alquioxilo 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 alquioxilo C<sub>1-4</sub> adecuado incluyen metiloxilo (también metoxilo), etiloxilo (también etoxilo), propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *terc*-butiloxilo.

35 El término “alquiltio C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquiltio de cadena lineal o cadena ramificada que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio, neopentiltio, *sec*-pentiltio, *n*-pentiltio, isopentiltio, *terc*-pentiltio, hexiltio y similares.

40 El término “alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>” se refiere a un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo y similares.

45 El término “alquilsulfínilo C<sub>1-4</sub>” se refiere a un grupo alquilsulfínilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como metilsulfínilo, etilsulfínilo, isopropilsulfínilo, butilsulfínilo, isobutilsulfínilo, *terc*-butilsulfínilo y similares.

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.

55 El término “cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub>” solo o en combinación, se refiere a un cicloalquil C<sub>3-7</sub>-O-- saturado, en el que cicloalquilo C<sub>3-7</sub> es tal como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo C<sub>3-7</sub> adecuado incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo y ciclohexiloxilo.

60 En una realización particular, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> está restringido a cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. En otra realización particular cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub> está restringido a cicloalquioxilo C<sub>3-6</sub>.

El término “alcanodiilo C<sub>1-4</sub>” como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o metanodiilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, y similares.

65 El término “alcanodiilo C<sub>1-6</sub>” como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno o

metanodiilo, etano-1,2-diilo, etano-1,1-diilo o etilideno, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-1,1-diilo, hexano-1,6-diilo, 2-metilbutano-1,4-diilo, 3-metilpentano-1,5-diilo y similares.

5 El término "alcanodiilo  $C_{2-6}$ " como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etano-1,2-diilo, etano-1,1-diilo o etilideno, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, pentano-1,1-diilo, hexano-1,6-diilo, 2-metilbutano-1,4-diilo, 3-metilpentano-1,5-diilo y similares.

10 En una realización particular, alcanodiilo  $C_{2-6}$  se selecciona del grupo que consiste en etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y hexano-1,6-diilo.

En una realización particular, alcanodiilo  $C_{1-4}$ , alcanodiilo  $C_{1-6}$  y alcanodiilo  $C_{2-6}$  definen radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal bivalentes.

15 El término "alqueniilo  $C_{2-6}$ " como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen un doble enlace y que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,2-etenodiilo, 2-propeniilo, 3-butenodiilo, 2-penteniilo, 3-penteniilo, 3-metil-2-butenodiilo, y similares.

20 En una realización particular, alqueniilo  $C_{2-6}$  define radicales hidrocarbonados de cadena lineal bivalentes que contienen un doble enlace y que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono.

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

25 El término "oxopiridinilo" define derivados de piridinilo parcialmente hidrogenados sustituidos con oxo tales como, por ejemplo, 1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinilo y 1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinilo. Dichos derivados de piridinilo parcialmente hidrogenados pueden estar sustituidos adicionalmente con sustituyentes tales como, por ejemplo, metilo, para proporcionar restos tales como, por ejemplo, 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo y 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo.

30 Cuando se define  $L^a$ ,  $L^b$  o  $L^c$  como por ejemplo  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ , esto significa que el nitrógeno de  $NR^9$  está unido al anillo heterocíclico (a), (b) o (c) respectivamente, y el alcanodiilo  $C_{1-4}$  está unido al resto  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  o  $R^{5c}$  respectivamente.

35 Cuando se define  $L^a$ ,  $L^b$  o  $L^c$  como por ejemplo  $NR^{12}$ -(C=O), esto significa que el nitrógeno de  $NR^{12}$  está unido al anillo heterocíclico (a), (b) o (c) respectivamente, y el (C=O) está unido al resto  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  o  $R^{5c}$  respectivamente.

40 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service, usando el software de nomenclatura de Advanced Chemical Development, Inc. (versión del producto ACD/Name 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006).

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

45 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

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

50 El término "formas estereoisoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden presentar. A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de 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 saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener una 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 abarcadas dentro del alcance de esta invención.

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

65 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables

también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

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

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

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

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

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

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

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

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el",



“la” también incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, “un compuesto” significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

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

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

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

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

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

X es CH o N;

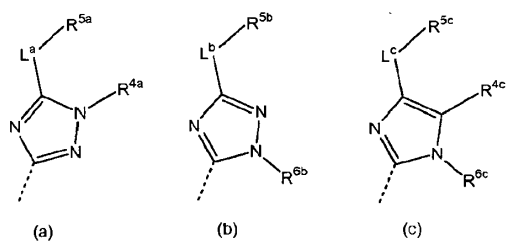
$A^1$  es  $CR^{3a}$  o N; en el que  $R^{3a}$  es hidrógeno; halo; o alquiloxilo  $C_{1-4}$ ;

20  $A^2$  es  $CR^{3b}$  o N; en el que  $R^{3b}$  es hidrógeno o alquiloxilo  $C_{1-4}$ ;

$A^3$  y  $A^4$  son cada uno independientemente CH o N;

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

25  $Het^1$  es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c)



30  $R^{4a}$  es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquiloxilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y  $O-Ar^1$ ;

35  $R^{4c}$  es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquiltio  $C_{1-6}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquiloxilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y  $O-Ar^1$ ;

40 en la que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , acilo  $C_{1-4}$ , halo y alquilo carbonilo  $C_{1-4}$ ;

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

50 en la que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  cada cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tetrahidropirano o tetrahidrofuranilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , ciano y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  son hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^2$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquilo xicarbonilo C<sub>1-4</sub>; en particular hidrógeno; tetrahidropirani lo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquilo xicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> tetrahidrofuranilo, tetrahidropirani lo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueni lo C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo y alquilo xicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; O; S; S(=O)<sub>p</sub>; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, en particular dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>;

p representa 1 ó 2;

R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> representan hidrógeno o metilo;

cada R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

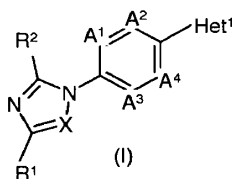
cada R<sup>8</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

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

siempre que el compuesto no sea 2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

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

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

X es CH o N;

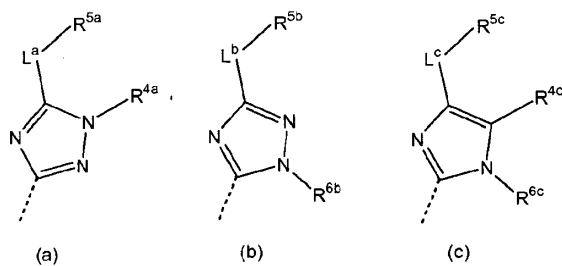
A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; halo; o alquilo xilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno o alquilo xilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH 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>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c)



5  $R^{4a}$  es hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquiloxilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y  $O-Ar^1$ ;

10  $R^{4c}$  es hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquiltio  $C_{1-6}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquiloxilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$  y  $O-Ar^1$ ;

15 en la que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  cada piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo independientemente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , acilo  $C_{1-4}$ , halo y alquiloxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;

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

30 en la que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  cada cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tetrahidropiraniilo o tetrahidrofuranilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , ciano y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

35  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  o  $R^{5c}$  es cada uno independientemente hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , acilo  $C_{1-4}$  y alquiloxicarbonilo  $C_{1-4}$ ; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^2$ ;

40 en la que en las definiciones de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  cada piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniilo independientemente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , acilo  $C_{1-4}$ , halo y alquiloxicarbonilo  $C_{1-4}$ ;

45 en la que en las definiciones de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  cada  $Ar^2$  es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, oxopiridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

50 cada  $R^7$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

55  $R^{6b}$  o  $R^{6c}$  representa cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

$L^a$ ,  $L^b$  o  $L^c$  representa cada uno independientemente un enlace directo; alcanodiilo  $C_{2-6}$ ; carbonilo; O; S;  $S(=O)_p$ ;  $NR^9$ ;  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo;

o dos átomos de hidrógeno geminales unidos a un átomo de carbono en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse opcionalmente por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

p representa 1 ó 2;

5 R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

10 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos; siempre que el compuesto no sea 2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol.

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

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

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

X es CH o N;

20 A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; halo; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25 A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno; flúor; o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

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;

30 Het<sup>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c);

R<sup>4a</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, Ar<sup>1</sup>, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y O-Ar<sup>1</sup>;

35 R<sup>4c</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, Ar<sup>1</sup>, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y O-Ar<sup>1</sup>;

40 en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

45 en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o cada Ar<sup>1</sup> es independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

55 en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropirano o tetrahidrofuranilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

60 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

65 en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo,

pirrolidinilo, piperazinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo, 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y

5 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo;

en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>,

10 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, acilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquiloxilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropiraniloxilo, tetrahidrofuraniloxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub> y ciclopropilo,

15 y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquiloxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25 o Ar<sup>2</sup> es quinolinilo;

L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; O; S; S(=O)<sub>p</sub>; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; alcanodiil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>9</sup>; NR<sup>12</sup>-(C=O); (C=O)-NR<sup>12</sup>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>;

p representa 1 ó 2;

35 R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> representan hidrógeno o metilo;

cada R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

40 R<sup>9</sup> es hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

R<sup>12</sup> es hidrógeno o metilo;

45 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos; siempre que el compuesto no sea 2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol.

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

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

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

55 X es CH o N;

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

60 A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno o alquiloxilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH 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;

65 Het<sup>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c);

5  $R^{4a}$  es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y  $O-Ar^1$ ;

10  $R^{4c}$  es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y  $O-Ar^1$ ;

15 en la que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , halo y alquilo  $C_{1-4}$ ;

20 en la que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  cada  $Ar^1$  es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o cada  $Ar^1$  es independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

25 en la que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  cada cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tetrahidropirano o tetrahidrofuranilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

30  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  son hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$ ; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^2$ ;

35 en la que en las definiciones de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y cicloalquilo  $C_{3-7}$  pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , halo y alquilo  $C_{1-4}$ ;

40 en la que en las definiciones de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$ ,  $Ar^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o  $Ar^2$  es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo; alcanodiilo  $C_{2-6}$ ; carbonilo; O; S;  $S(=O)_p$ ;  $NR^9$ ;  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo  $C_{1-6}$  pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{1-6}$ , en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{2-6}$ ;

p representa 1 ó 2;

55  $R^{6b}$  y  $R^{6c}$  representan hidrógeno o metilo;

cada  $R^7$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

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

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos; siempre que el compuesto no sea 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol.

65 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de

los mismos, en la que

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

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

X es CH o N;

10 A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; halo; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno; flúor; o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

15 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>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c);

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

R<sup>4c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>;

25 en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

30 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>;

35 en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo, 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y

40 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo;

en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>,

45 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, acilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropiraniiloxilo, tetrahidrofuraniloxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> y ciclopropilo,

50 y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o Ar<sup>2</sup> es quinolinilo;

60 L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; O; S; S(=O)<sub>p</sub>; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; alcanodiil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>9</sup>; NR<sup>12</sup>-(C=O); (C=O)-NR<sup>12</sup>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

65 p representa 1 ó 2;

R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> representan hidrógeno o metilo;

cada R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

R<sup>9</sup> es hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

10 R<sup>12</sup> es hidrógeno o metilo;

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

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

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

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

X es CH o N;

25 A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno; flúor; o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

30 A<sup>3</sup> es CH o CF;

A<sup>4</sup> es CH;

siempre que cuando A<sup>1</sup> sea N, entonces A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup>, y cuando A<sup>2</sup> sea N, entonces A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>;

35 Het<sup>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c)

R<sup>4a</sup> es hidrógeno; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, Ar<sup>1</sup>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>;

40 R<sup>4c</sup> es Ar<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

45 en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>;

55 en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en acilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo, y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>,

60 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, acilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfínilo C<sub>1-4</sub>, tetrahydrofuraniloxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> y ciclopropilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub>; o Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazolilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más



sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o Ar<sup>2</sup> es quinolinilo;

5 L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; O; S; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; alcanodiil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>9</sup>; (C=O)-NR<sup>12</sup>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> representan hidrógeno o metilo;

cada R<sup>7</sup> es independientemente acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

15 R<sup>9</sup> es hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> es hidrógeno;

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

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

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

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

X es CH o N;

30 A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno; flúor; o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

35 A<sup>3</sup> es CH o CF;

A<sup>4</sup> es CH;

40 siempre que cuando A<sup>1</sup> sea N, entonces A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup>, y cuando A<sup>2</sup> sea N, entonces A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>;

Het<sup>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c)

45 R<sup>4a</sup> es hidrógeno; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, Ar<sup>1</sup>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4c</sup> es Ar<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

50 en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

55 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>;

60 en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en acilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo, y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

65 en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>,

Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del

grupo que consiste en halo, ciano,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^7\text{R}^8$ , acilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquilsulfonilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquilsulfinilo  $\text{C}_{1-4}$ , tetrahidrofuraniloxilo, alquilo xilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo xilo  $\text{C}_{1-4}$  y ciclopropilo y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquilo xilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

o  $\text{Ar}^2$  es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazolilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo xilo  $\text{C}_{1-4}$  y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

o  $\text{Ar}^2$  es quinolinilo;

$\text{L}^a$ ,  $\text{L}^b$  y  $\text{L}^c$  representan un enlace directo; alcanodiilo  $\text{C}_{2-6}$ ; carbonilo; O; S;  $\text{NR}^9$ ;  $\text{NR}^9$ -alcanodiilo  $\text{C}_{1-4}$ ; alcanodiil  $\text{C}_{1-4}$ - $\text{NR}^9$ ;  $(\text{C}=\text{O})\text{-NR}^{12}$ ; o alcanodiilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo  $\text{C}_{1-6}$  pueden reemplazarse por alcanodiilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

$\text{R}^{6b}$  y  $\text{R}^{6c}$  representan hidrógeno o metilo;

cada  $\text{R}^7$  es independientemente acilo  $\text{C}_{1-4}$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

cada  $\text{R}^8$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^9$  es hidrógeno, acilo  $\text{C}_{1-4}$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^{12}$  es hidrógeno;

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

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones en los que se aplican una o cuando sea posible más de las siguientes restricciones:

(i)  $\text{A}^1$  es  $\text{CR}^{3a}$  o N; en el que  $\text{R}^{3a}$  es hidrógeno; ciano; alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; o alquilo xilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular  $\text{R}^{3a}$  es hidrógeno; ciano; metilo; o metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

(ii)  $\text{A}^3$  es CH o CF;

(iii)  $\text{A}^4$  es CH;

(iv) siempre que cuando  $\text{A}^1$  sea N, entonces  $\text{A}^2$  es  $\text{CR}^{3b}$ , y cuando  $\text{A}^2$  sea N, entonces  $\text{A}^1$  es  $\text{CR}^{3a}$ ;

(v)  $\text{R}^{4a}$  es hidrógeno; cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ;  $\text{Ar}^1$ ; o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano,  $\text{Ar}^1$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , alquilo xilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

(vi)  $\text{R}^{4c}$  es  $\text{Ar}^1$  o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

(vii) en los que en las definiciones de  $\text{R}^{4a}$  y  $\text{R}^{4c}$  cada  $\text{Ar}^1$  es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular cada  $\text{Ar}^1$  es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

(viii)  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^{5c}$  son hidrógeno; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ;  $\text{Ar}^2$ ; o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

(ix) en los que en las definiciones de  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^{5c}$  cada piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo y cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  independientemente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en acilo  $\text{C}_{1-4}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo, y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

- (x) en los que en las definiciones de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$ ,  $Ar^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano,  $NR^7R^8$ ,  $(C=O)-NR^7R^8$ , acilo  $C_{1-4}$ , alquilsulfonylo  $C_{1-4}$ , alquilsulfinilo  $C_{1-4}$ , tetrahidrofuraniloxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$  y ciclopropilo, y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquiloxilo  $C_{1-4}$ ;
- o  $Ar^2$  es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazolilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- o  $Ar^2$  es quinolinilo;
- (xi)  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo; alcanodiilo  $C_{2-6}$ ; carbonilo; O; S;  $NR^9$ ;  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; alcanodiil  $C_{1-4}-NR^9$ ;  $(C=O)-NR^{12}$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo  $C_{1-6}$  pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{1-6}$ , en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{2-6}$ ;
- en particular  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo; 1,2-etenodiilo; carbonilo; O; S;  $NR^9$ ;  $NR^9$ -metileno;  $NR^9$ -etilideno; alcanodiil  $C_{1-4}-NR^9$ ;  $(C=O)-NR^{12}$ ; o metileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en Cl e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho metileno pueden reemplazarse por 1,2-etanodiilo;
- (xxi) cada  $R^7$  es independientemente acilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$ ; en particular acetilo o metilo;
- (xxiii)  $R^9$  es hidrógeno, acilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$ ;
- (xxiv)  $R^{12}$  es hidrógeno.
- Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) 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, de las siguientes restricciones:
- (i)  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;
- (ii)  $R^2$  es hidrógeno;
- (iii) X es CH o N;
- (iv)  $A^1$  es  $CR^{3a}$  o N; en el que  $R^{3a}$  es hidrógeno o alquiloxilo  $C_{1-4}$ ;
- (v)  $A^2$  es  $CR^{3b}$  o N; en el que  $R^{3b}$  es hidrógeno o alquiloxilo  $C_{1-4}$ ;
- (vi)  $A^3$  y  $A^4$  representan CH;
- (vii)  $Het^1$  es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c);
- (viii)  $R^{4a}$  es hidrógeno; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (ix)  $R^{4c}$  es  $Ar^1$  o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- (x)  $Ar^1$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- (xi)  $R^{5a}$  es hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ; o  $Ar^2$ ;
- (xii)  $R^{5b}$  es morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ; o  $Ar^2$ ;
- (xiii)  $R^{5c}$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; o  $Ar^2$ ;
- (xiv)  $Ar^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

halo;

(xv) L<sup>a</sup> representa un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> en los que opcionalmente dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>;

(xvi) L<sup>b</sup> representa un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; alcanodiilo C<sub>1-6</sub> en los que opcionalmente dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>;

(xvii) L<sup>c</sup> representa un enlace directo;

(xxii) R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> representan hidrógeno o metilo;

(xxiii) R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) 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, de las siguientes restricciones:

(i) R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; en particular metilo;

(ii) R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo; en particular hidrógeno;

(iii) X es CH o N;

(iv) A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno o metoxilo;

(v) A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno, flúor o metoxilo; en particular hidrógeno o metoxilo;

(vi) A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> representan CH;

(vii) R<sup>4a</sup> es hidrógeno; ciclopentilo; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, ciano, Ar<sup>1</sup>, ciclopropilo y metoxilo; en particular R<sup>4a</sup> es hidrógeno; ciclopentilo; Ar<sup>1</sup>; metilo o isopropilo;

(viii) R<sup>4c</sup> es Ar<sup>1</sup>; metilo o n-propilo;

(ix) Ar<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, y metilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor;

(x) R<sup>5a</sup> es hidrógeno; metilo; isopropilo; ciclohexilo; morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo; o Ar<sup>2</sup>;

(xi) R<sup>5b</sup> es morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo; o Ar<sup>2</sup>;

(xii) R<sup>5c</sup> es metilo; isobutilo; o Ar<sup>2</sup>;

(xiii) en los que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, acetilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, tetrahidrofuraniloxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, metoxilo y ciclopropilo, y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo y metoxilo;

o Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazolilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en cloro, metoxilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

o Ar<sup>2</sup> es 2-quinolinilo;

en particular Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, metoxilo, metilo y trifluorometilo; más en particular fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que

consiste en flúor, cloro, metoxilo y trifluorometilo;

(xiv) L<sup>a</sup> representa un enlace directo; 1,2-etenodiilo; carbonilo; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; o metanodiilo en los que opcionalmente dos átomos de hidrógeno geminales pueden remplazarse por 1,2-etanodiilo o metanodiilo, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden remplazarse por 1,2-etanodiilo, o también en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden remplazarse por metanodiilo;

(xv) L<sup>b</sup> representa un enlace directo; 1,2-etenodiilo; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-metanodiilo; metanodiilo en los que opcionalmente dos átomos de hidrógeno geminales pueden remplazarse por 1,2-etanodiilo o metanodiilo, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden remplazarse por 1,2-etanodiilo, o también en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden remplazarse por metanodiilo;

(xvi) L<sup>c</sup> representa un enlace directo;

(xxiv) cada R<sup>8</sup> es independientemente hidrógeno o metilo;

(xxv) R<sup>9</sup> es hidrógeno, acetilo o metilo; en particular hidrógeno o metilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

(i) R<sup>4a</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y O-Ar<sup>1</sup>; en particular R<sup>4a</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub> y alquiltio C<sub>1-6</sub>;

más en particular R<sup>4a</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, alquiloxilo C<sub>1-6</sub> y alquiltio C<sub>1-6</sub>;

incluso más en particular R<sup>4a</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, alquiloxilo C<sub>1-6</sub> y alquiltio C<sub>1-6</sub>;

(ii) R<sup>4c</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, y -O-Ar<sup>1</sup>; en particular R<sup>4c</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub> y alquiltio C<sub>1-6</sub>;

más en particular R<sup>4c</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, alquiloxilo C<sub>1-6</sub> y alquiltio C<sub>1-6</sub>;

incluso más en particular R<sup>4c</sup> es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, alquiloxilo C<sub>1-6</sub> y alquiltio C<sub>1-6</sub>;

(iii) R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; en particular R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; más en particular R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

incluso más en particular  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  son hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo;

5 (iv)  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo; alcanodiilo  $C_{2-6}$ ;  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo  $C_{1-6}$  pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{1-6}$ , en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{2-6}$ ;

en una realización particular  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo; alcanodiilo  $C_{2-6}$ ; o  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ;

10 en otra realización particular  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo o alcanodiilo  $C_{2-6}$ ;

más en particular  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo o  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; incluso más en particular  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

20 (i)  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan alcanodiilo  $C_{2-6}$ ; carbonilo; O; S;  $S(=O)_p$ ;  $NR^9$ ;  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo  $C_{1-6}$  pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{1-6}$ , en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{2-6}$ ;

25 en particular  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan carbonilo; O; S;  $S(=O)_p$ ;  $NR^9$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$ ;

(ii)  $--L^a-R^{5a}$  y  $R^{4a}$ ; o  $--L^c-R^{5c}$  y  $R^{4c}$ , no se toman juntos para formar un radical bivalente;

30 (iii)  $R^{4a}$  representa  $Ar^1$  o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en  $Ar^1$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y  $OAr^1$ ; en particular  $R^{4a}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en  $Ar^1$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y  $OAr^1$ ; más en particular  $R^{4a}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $Ar^1$ ;

35 (iv)  $R^{4c}$  representa  $Ar^1$  o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en  $Ar^1$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y  $OAr^1$ ; en particular  $R^{4a}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $Ar^1$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y  $OAr^1$ ; más en particular  $R^{4a}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $Ar^1$ ;

40 (v)  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  son  $Ar^2$ .

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

45 (i)  $R^1$  representa hidrógeno o metilo;

(ii)  $R^2$  representa hidrógeno o metilo;

50 (iii) X representa CH

(iv)  $A^1$  representa C-O- $CH_3$ ;

(v)  $A^2$  representa CH o N;

55 (vi)  $Het^1$  es un heterociclo que tiene la fórmula (a).

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que se aplican una o más de las siguientes condiciones:

60 (i) siempre que si  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan carbonilo; O; S;  $S(=O)_p$ ;  $NR^9$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$ , entonces

65  $R^{4a}$  es hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y  $O-Ar^1$ ;  $R^{4c}$  es hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo;

pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y -O-Ar<sup>1</sup>; R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquilocarbonilo C<sub>1-4</sub>; tetrahidropirano; tetrahydrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

(ii) siempre que si R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con Ar<sup>1</sup>, entonces L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>;

(iii) siempre que si R<sup>4c</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con Ar<sup>1</sup>, entonces L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>;

(iv) siempre que si R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> o R<sup>5c</sup> es Ar<sup>2</sup>, entonces L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>, en particular dos átomos de hidrógeno geminales pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) 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, de las siguientes restricciones:

(i) R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo;

(ii) R<sup>2</sup> es hidrógeno;

(iii) X es CH;

(iv) A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>, en el que R<sup>3a</sup> es alquioxilo C<sub>1-4</sub>, en particular metoxilo;

(v) A<sup>2</sup> es CH o N; en particular N;

(vi) A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;

(vii) Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (a); en la que

R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, en particular metilo;

R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en particular R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en otra realización particular R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y metoxilo;

en una realización particular adicional R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo;

L<sup>a</sup> representa NH.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones en los que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, en particular metilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

X es CH;

A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>; en el que R<sup>3a</sup> es alquioxilo C<sub>1-4</sub>, en particular metoxilo;

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

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

Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (a); en la que

10 R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, en particular metilo;

R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

15 en particular R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

en otra realización particular R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y metoxilo;

20 en una realización particular adicional R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, metilo y trifluorometilo;

L<sup>a</sup> representa NH.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o cada Ar<sup>1</sup> es independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, acilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquioxilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropiraniloxilo, tetrahidrofuraniloxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub> y ciclopropilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; en particular Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos mencionado en cualquiera de las otras realizaciones en los que

A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; halo; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

65 A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno; flúor; o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;



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; y siempre que al menos uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> sea distinto de CH.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N, en particular CR<sup>3a</sup>, en el que R<sup>3a</sup> es alquioxilo C<sub>1-4</sub>, en particular R<sup>3a</sup> es metoxilo.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuraniilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquioxilcarbonilo C<sub>1-4</sub>.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuraniilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquioxilcarbonilo C<sub>1-4</sub>.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuraniilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquioxilcarbonilo C<sub>1-4</sub>;

25 en los que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> tetrahidrofuraniilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo y alquioxilcarbonilo C<sub>1-4</sub>.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan NH.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que en la definición de L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup>, dos átomos de hidrógeno geminales en el resto alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>, en particular 1,2-etanodiilo.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; O; S; S(=O)<sub>p</sub>; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; alcanodiil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>9</sup>; NR<sup>12</sup>-(C=O); (C=O)-NR<sup>12</sup>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>2-6</sub>, en particular 1,2-etanodiilo.

50 Debe entenderse que cualquier radical bivalente, en particular el radical bivalente --L<sup>a</sup>-R<sup>5a</sup>-R<sup>4a</sup>- o --L<sup>c</sup>-R<sup>5c</sup>-R<sup>4c</sup>-, en cualquiera de las realizaciones anteriores en el presente documento puede estar sustituido con sustituyentes enumerados en cualquiera de las otras realizaciones.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que --L<sup>a</sup>-R<sup>5a</sup> y R<sup>4a</sup>; o --L<sup>c</sup>-R<sup>5c</sup> y R<sup>4c</sup>; no se toman juntos para formar un radical bivalente.

60 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que la expresión "en uno o más grupos CH<sub>2</sub>" se restringe a "en uno o dos grupos CH<sub>2</sub>".

65 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que piridinilo en particular es 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que quinolinilo en particular es 2-quinolinilo.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (a).

10 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (b).

15 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (c).

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>1</sup> representa CR<sup>3a</sup>.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>1</sup> representa N.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>2</sup> representa CR<sup>3b</sup>.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>2</sup> representa N.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>3</sup> representa CH.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>3</sup> representa N.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>4</sup> representa CH.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>4</sup> representa N.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH o CF.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que al menos uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> es distinto de CH.

50 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R<sup>3a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

55 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) 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, de las siguientes restricciones: (i) R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>; (ii) R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en los que R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo.

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

5-[6-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-piridinil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina.2HCl,

65 2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol,

- 2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-4,5-dimetil-1*H*-imidazol,  
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-4-(2-metilpropil)-1*H*-imidazol,  
 5 2-[2-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol,  
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol,  
 10 1-[2-metoxi-4-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1,4-dimetil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol,  
 2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1,5-dimetil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol,  
 15 2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-4-fenil-5-propil-1*H*-imidazol, 1-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 20 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
*N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina,  
 25 4-[5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2,6-dimetil-morfolina (CIS),  
 5-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol,  
 30 3-(4-fluorofenil)-5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-ciclohexil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-3-(3-metoxifenil)-1*H*-1,2,4-triazol,  
 35 4-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-2,6-dimetil-morfolina (CIS),  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-(3-metoxifenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol,  
 40 5-ciclohexil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-(4-fluorofenil)-5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 45 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 50 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
*N*-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina  
 55 *N*-[(1*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 5-[(4-fluorofenil)metil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 60 5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-3-(3-metoxifenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-(3-metoxifenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 65 6-[3-(4-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-2-metoxi-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-piridina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,

## ES 2 519 565 T3

5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-(2-clorofenil)-5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5 5-(2-clorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
*N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*,1-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina,  
 10 *N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*,1-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)etenil]-5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)etenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 15 3-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 20 5-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol.2HCl,  
 25 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol.2HCl,  
 1-(4-fluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol.HCl,  
 30 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-(1-metiletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol.HCl,  
 (4-fluorofenil)[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-metanona,  
 1-ciclopentil-5-(4-fluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 35 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
*N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 40 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-(3,4,5-trifluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina,  
 5-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 45 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-(2-clorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 50 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-(2-clorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol.2HCl,  
 55 2-metoksi-6-[1-(1-metiletil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-piridina.2HCl,  
 1-[2-metoksi-4-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 60 5-(4-fluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol.1,3HCl.H<sub>2</sub>O,  
 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-(3,4,5-trifluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol.2HCl,  
 65 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenoksi]-1*H*-1,2,4-triazol,

## ES 2 519 565 T3

5-(2-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol.2H<sub>2</sub>O.0,8HCl,  
 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5 5-(2-clorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-(2-clorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 10 5-(2-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,2,4-triazol.1,2HCl.1,6H<sub>2</sub>O,  
 5-(2-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 15 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-(2-clorofenoxi)-3-[3-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 20 5-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina,  
 8-(2-clorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina,  
 4-[1-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-morfolina,  
 25 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 9-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-2-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5*H*,9*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepina,  
 30 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 5-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
 35 1-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-3-fenil-piperidina.HCl,  
 3-[3-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 40 1,2,3,4-tetraidro-2-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-isoquinolina,  
 1-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-4-fenil-piperidina,  
 1-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-3-fenil-piperidina.2,5H<sub>2</sub>O.1,5HCl,  
 45 *N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 50 *N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-(fenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-2-(trifluorometil)-4-piridinamina,  
 55 2-metoxi-6-[1-(1-metiletil)-5-(3-fenil-1-piperidinil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-piridina.HCl,  
 3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 60 *N*-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 65 *N*-(3,4-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

- N*-(3-clorofenil)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 5 *N*-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 10 *N*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 15 *N*-(3-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(2-clorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 20 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-5-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1-pirrolidinil]-1*H*-1,2,4-triazol.2HCl.2,5H<sub>2</sub>O,
- N*-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 25 *N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 30 *N*-(2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 35 1,2,3,4-tetrahidro-2-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-isoquinolina.HCl,
- 1-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-3-(trifluorometil)-piperidina.1,8HCl.1,5H<sub>2</sub>O,
- 40 3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-benzonitrilo,
- 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-(3-metoxifenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 45 *N*-(2,5-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 50 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(3-cloro-2-metilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 55 1-metil-3-[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 60 *N*-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 1,3-bencenodiamina, 4-fluoro-*N*<sup>3</sup>-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-
- 65 dimetil-*N*-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

*N*-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina.2HCl,  
*N*-(5-cloro-2-metilfenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
5 *N*-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
10 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-[6-metoksi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
15 *N*-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
20 *N*-ciclohexil-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
5-[5-cloro-1-[2-(trifluorometil)fenil]pentil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol,  
25 *N*-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
30 *N*-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-6-(trifluorometil)-2-piridinamina,  
*N*-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
35 *N*-[3-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-5-[[3-(trifluorometil)fenil]tio]-1*H*-1,2,4-triazol.2HCl.H<sub>2</sub>O,  
40 *N*-(4,5-difluoro-2-yodofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometoksi)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
45 4-[[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-benzonitrilo,  
*N*-(4-clorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
50 *N*-(2-cloro-5-fluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(3,5-diclorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(4,5-difluoro-2-yodofenil)-*N*-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-acetamida,  
55 *N*-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-[6-metoksi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoksi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-(1-pirrolidinil)-1*H*-1,2,4-triazol,  
60 *N*-[5-cloro-2-(trifluorometoksi)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometoksi)fenil]-3-[6-metoksi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
65 *N*-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-3-piridinamina,

*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
5 4-fluoro-3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-benzonnitrilo,  
*N*-(2,3-diclorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
10 *N*-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-6-metil-3-piridinamina,  
*N*-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-fluoro-4-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-benzonnitrilo,  
15 *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
4-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-3-(trifluorometil)-benzonnitrilo,  
5-fluoro-2-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-benzonnitrilo,  
20 5-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-1-metil-2(1*H*)-piridinona,  
*N*-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-2-metil-4-piridinamina,  
25 *N*-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina.2HCl.1,4H<sub>2</sub>O,  
30 *N*-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
5-[5-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-benzonnitrilo,  
35 *N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-*N*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-[1-metil-5-[[2-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-benzonnitrilo,  
40 *N*-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-bromofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina.2HCl.H<sub>2</sub>O,  
45 *N*-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-2-(trifluorometil)-3-piridinamina,  
2-cloro-*N*-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-4-piridinamina,  
3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-1-metil-2(1*H*)-piridinona,  
50 *N*-(3-cloro-2-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2,5-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
55 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[4-fluoro-2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-  
amina,  
60 *N*-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-fluoro-6-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2,3-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
65 *N*-[4,5-difluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,



N-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-(2-metilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 5 *N*-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 2-metoxi-*N*-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-3-piridinamina,  
 10 *N*-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 2-fluoro-3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-benzonnitrilo,  
*N*-[4-fluoro-3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]fenil]-acetamida,  
 15 *N*-(3-fluoro-2-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metoxietil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-  
 amina,  
 20 *N*-(2-fluoro-3-metilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 25 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]fenil]-acetamida,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-(2-metoxifenil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 30 *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[3-(1,1-dimetiletel)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-  
 amina,  
 35 *N*-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-3-(trifluorometil)-2-piridinamina,  
*N*-(2-fluorofenil)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 40 *N*-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina.HCl,  
 45 [3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletel)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il][3-(trifluorometil)fenil]-metanona,  
 6-[1-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2-metoxi-3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-piridina,  
 3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-*N*-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina.HCl,  
 50 *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 5-[1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometil)ciclohexil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina (CIS),  
 55 *N*-(3-bromo-2,6-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-alfa-metil-1-(1-metiletel)-alfa-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-  
 metanol,  
 60 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[2-(metoximetil)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina.HCl.0,12H<sub>2</sub>O,  
 1-etil-*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 65 5-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-alfa,alfa-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-  
 1-etanol,

5-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-*H*-1,2,4-triazol-1-propanonitrilo,  
 5 *N*-[2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometil)ciclohexil]-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina (TRANS),  
*N*-(4-cloro-2-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 10 *N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-etoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 15 *N*-[3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metilpropil)-1-*H*-1,2,4-triazol-5-  
 20 amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-*N*-(2-(trifluorometil)fenil)-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2,3-difluorofenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 25 *N*-[2-fluoro-5-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-  
 amina,  
*N*-[2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 30 4-metoxi-2-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-bencenometanol,  
 1-[4-fluoro-3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]fenil]-etanona,  
 35 *N*-(2,5-dimetilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[4-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-  
 40 amina,  
 1-etil-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[2-(1-metiletil)fenil]-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 45 *N*-[2,6-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[2-fluoro-3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-(2-metilfenil)-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 1-metil-3-[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilfenil)-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 50 4-fluoro-3-[[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-alfa,alfa-dimetil-  
 bencenometanol,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-*H*-1,2,4-triazol-5-  
 55 amina,  
 3-[2-fluoro-3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-  
 amina,  
 60 *N*-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 1-[1-(4-fluorofenil)etil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-alfa,alfa-dimetil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-metanol,  
*N*-[2-fluoro-5-(1-metiletoxi)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
 65 *N*-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

- 5 *N*-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
4-fluoro-3-[[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]-*N,N*-dimetil-benzamida,
- 10 *N*-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-metanamina,
- 15 *N*-[2-(difluorometoksi)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
1-acetilhexahidro-4-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-1*H*-1,4-diazepina.HCl.H<sub>2</sub>O,
- 20 *N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-3-[6-metil-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-fluoro-6-metilfenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
1-[2-[[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]amino]fenil]-etanona.HCl,
- 25 3,4-dihidro-4-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-2*H*-1,4-benzoxazina.2HCl.H<sub>2</sub>O,  
2-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-quinolina,
- 30 2,3,4,5-tetrahidro-5-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-1,5-benzoxazepina,  
*N*-[4-etoksi-2-metil-5-(1-metiletil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 35 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida,  
*N*-[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(metoximetil)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 40 3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoksi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-*N*,1-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
1,2,3,4-tetrahidro-1-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-quinolina.2HCl.H<sub>2</sub>O,
- 45 *N*-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 50 *N*-[2-fluoro-3-metoksi-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoksi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-(5-etoksi-2-fluorofenil)-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 55 *N*-[2-fluoro-5-(2-metoxietoksi)fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[5-(ciclopropilmetoksi)-2-fluorofenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[5-(1,1-dimetiletil)-2-fluorofenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 60 *N*-[2-fluoro-5-[(tetrahidro-3-furanil)oksi]fenil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,  
*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[4-(1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,
- 65 1,2,3,4-tetrahidro-2-[3-[3-metoksi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-quinolina,

1,2,3,4-tetrahidro-2-[3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]-1-metil-quinolina,  
3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[2-(1-metiletoxi)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

5 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, las bases libres de los mismos,  
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:

10 *N*-[2-fluoro-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

15 *N*-[2-fluoro-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-(2-metilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

20 *N*-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

*N*-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

25 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina, o

*N*-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-amina,

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

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

35 La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de los 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.

40 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.

50 Se muestra a continuación la preparación general de algunos ejemplos típicos. Todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento a menos que se indique de otro modo. LG se define como grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, tosilato, mesilato o triflato, en particular F, Cl, Br o I, más en particular Cl, Br o I, a menos que se indique otra cosa.

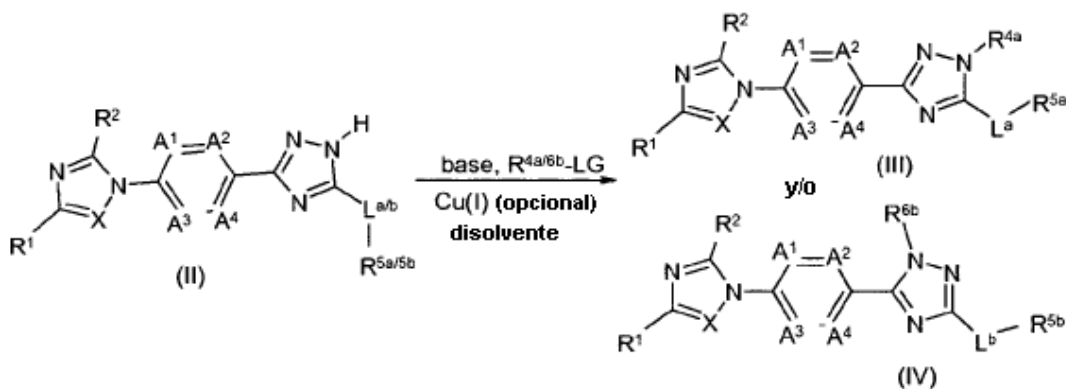
#### Procedimiento experimental 1

En general, los compuestos de fórmula (I), en la que:

- 55 - Het<sup>1</sup> está restringido a (a);
- L<sup>a</sup> se define tal como anteriormente en el presente documento, sin embargo siempre que L<sup>a</sup> no sea NR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>, carbonilo, O, S o S(=O)<sub>p</sub>;
- 60 - R<sup>4a</sup> es distinto de hidrógeno;
- todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento;

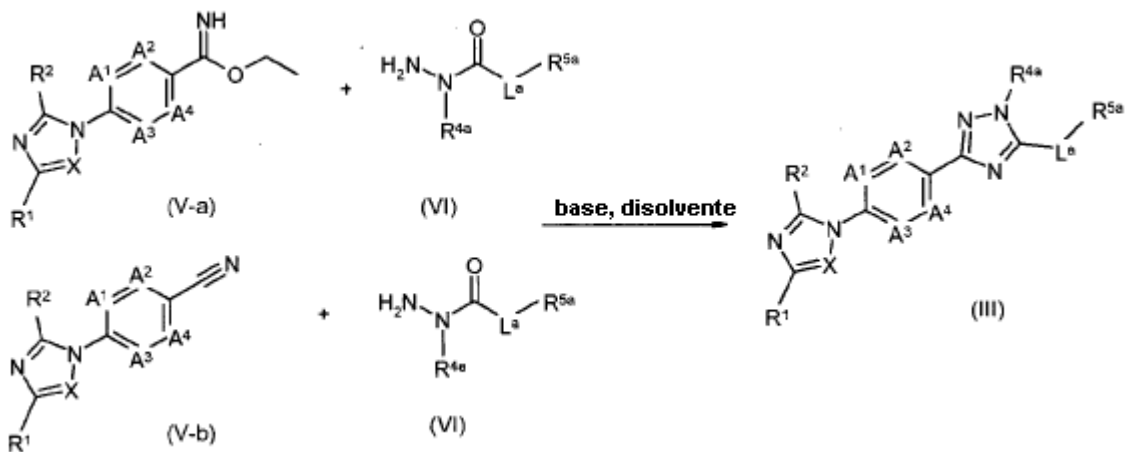
65 denominados en este caso compuestos de fórmula (III), pueden prepararse mediante la sustitución de un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula R<sup>4a</sup>-LG tal como, por ejemplo, haluro de arilo o haluro de alquilo (haluro

se define como I, Cl, Br o F), según el esquema 1. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, en presencia de disolventes inertes de reacción tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF). La reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre y/o un ligando tal como *N,N*-dimetiletilendiamina (DMEN), (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano, o 1,10-fenantrolina. Pueden usarse sales de cobre tales como, por ejemplo, óxido de cobre (I), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I) en cantidades catalíticas o estequiométricas. Temperaturas y/o presión elevadas pueden potenciar la velocidad de la reacción. En general, se obtienen mezclas de compuestos de fórmula (III) y compuestos regioisoméricos de fórmula (IV). Cuando el reactivo de alquilación  $R^{6b}$ -LG se define como  $CH_3$ -LG, tal como en  $CH_3I$ , se obtienen compuestos regioisoméricos de fórmula (IV) que son los compuestos de fórmula (I) en la que  $Het^1$  está restringido a (b), y en la que  $R^{6b}$  es metilo.



15 Procedimiento experimental 2

También pueden prepararse compuestos de fórmula (III), en la que  $R^{4a}$  es distinto de hidrógeno, y en la que todas las demás variables se definen como en el procedimiento experimental 1, mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (V-a) y un producto intermedio de fórmula (VI), o mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (V-b) y un producto intermedio de fórmula (VI) según el esquema 2.

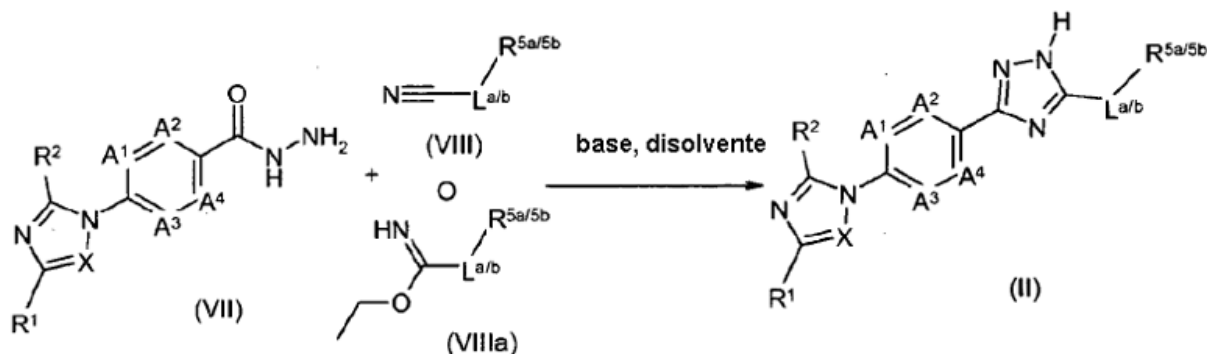


Puede realizarse la reacción entre los productos intermedios de fórmula (V-a) y (VI) en presencia de una fuente de amonio tal como acetato de amonio ( $NH_4^+OAc$ ) en disolventes tales como, por ejemplo, ácido acético (AcOH) o en presencia de una base tal como, por ejemplo, acetato de sodio (NaOAc) y en un disolvente tal como, por ejemplo, dioxano. La reacción entre los productos intermedios de fórmula (V-b) y (VI) se realiza en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo,  $K_2CO_3$  y en un disolvente tal como *n*-butanol. Agitación, temperaturas elevadas y/o presión pueden potenciar la velocidad de las reacciones, que pueden llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento con baño de aceite convencional.

En el caso particular en el que  $R^{4a}$  es H, se obtienen compuestos en los que  $Het^1$  tiene la fórmula (b) y en los que  $R^{6b}$  es H.

Procedimiento experimental 3

También pueden prepararse compuestos de fórmula (II), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (VII) y un producto intermedio de fórmula (VIII) o mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (VII) y un producto intermedio de fórmula (VIIIa), según el esquema 3:

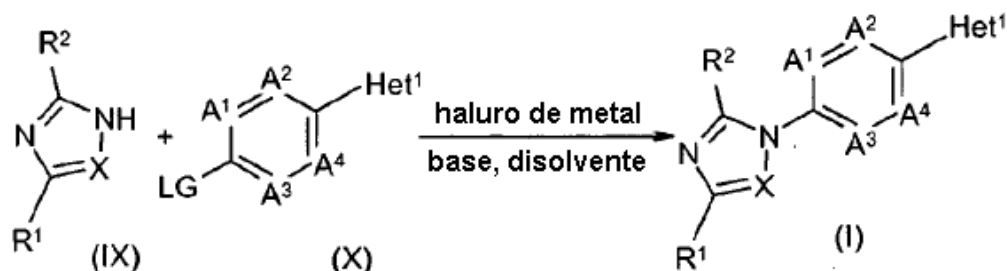


Esquema 3

Puede realizarse la reacción en el esquema 3 en presencia de una fuente de amonio tal como  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en disolventes tales como  $\text{AcOH}$  o en presencia de una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaOAc}$  y en un disolvente tal como *n*-butanol (*n*-BuOH) o dioxano. Agitación, temperaturas elevadas y/o presión pueden potenciar la velocidad de reacción, que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento convencional. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VIIIa) a partir de un producto intermedio de fórmula (VIII), usando un procedimiento similar al descrito en el procedimiento experimental 6.

Procedimiento experimental 4

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I), mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (IX) y fórmula (X), según el esquema 4:

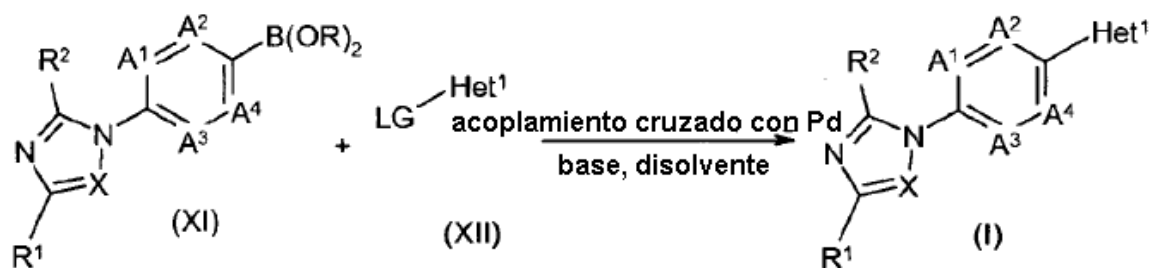


Esquema 4

En el esquema 4, LG es preferiblemente Cl, Br o I. Puede realizarse la reacción en presencia de un haluro de metal tal como  $\text{CuI}$ , y en presencia de una base tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Puede realizarse la reacción en un disolvente inerte de reacción (por ejemplo DMF). Puede estar presente un ligando tal como DMEN, (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano o 1,10-fenantrolina.

Procedimiento experimental 5

Puede prepararse un compuesto de fórmula (I) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un producto intermedio de fórmula (XI) y fórmula (XII) según el esquema 5. En la fórmula (XII), LG es preferiblemente Cl o Br, y en la fórmula (XI)  $\text{B(OR)}_2$  se refiere al ácido borónico  $\text{B(OH)}_2$  o su éster de boronato correspondiente, tal como un éster de pinacol. La reacción puede estar catalizada por un catalizador de Pd tal como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  o  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ . Se realiza la reacción en presencia de una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_3\text{PO}_4$  y en un disolvente inerte de reacción tal como tolueno, DMF o  $\text{CH}_3\text{CN}$  y puede incluir  $\text{H}_2\text{O}$ . Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo entre 50-120°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de reacción que puede llevarse a cabo en el microondas o por calentamiento convencional.

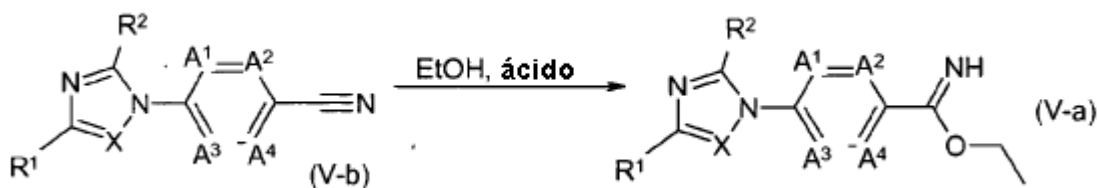


Esquema 5

- 5 Alternativamente el producto intermedio de ácido borónico o producto intermedio de éster de boronato también puede sustituirse por el derivado de trifluoroborato de potasio correspondiente que puede prepararse fácilmente usando condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.

#### Procedimiento experimental 6

- 10 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V-a), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante reacción de un nitrilo (V-b) con etanol (EtOH) en condiciones ácidas tales como, por ejemplo, HCl, según el esquema 6. Puede realizarse esta reacción en disolventes tales como, por ejemplo, dietil éter (Et<sub>2</sub>O).



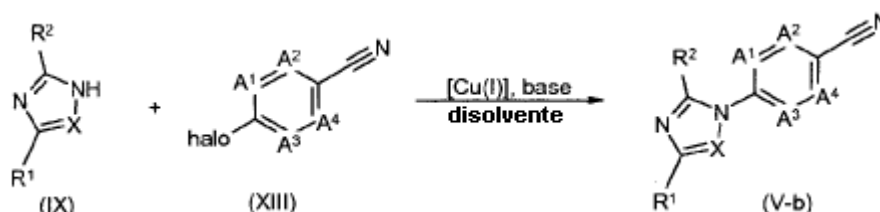
15

Esquema 6

#### Procedimiento experimental 7

- 20 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V-b), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante una sustitución aromática nucleófila de un producto intermedio de fórmula (XIII) con un imidazol o triazol (no sustituido de fórmula (IX) según el esquema 7, en la que halo se define como F, Cl o Br y en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. Puede realizarse la reacción bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de N<sub>2</sub>. Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-170°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción.
- 25 Normalmente se realiza la reacción en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, DMSO, DMF o *N*-metilpirrolidina (NMP) en presencia de una base tal como, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Et<sub>3</sub>N.

- 30 Según el esquema 7, puede realizarse la reacción en presencia de un catalizador de cobre. Pueden usarse sales de cobre tales como, por ejemplo, óxido de cobre (I), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I) en cantidades catalíticas o estequiométricas.



35

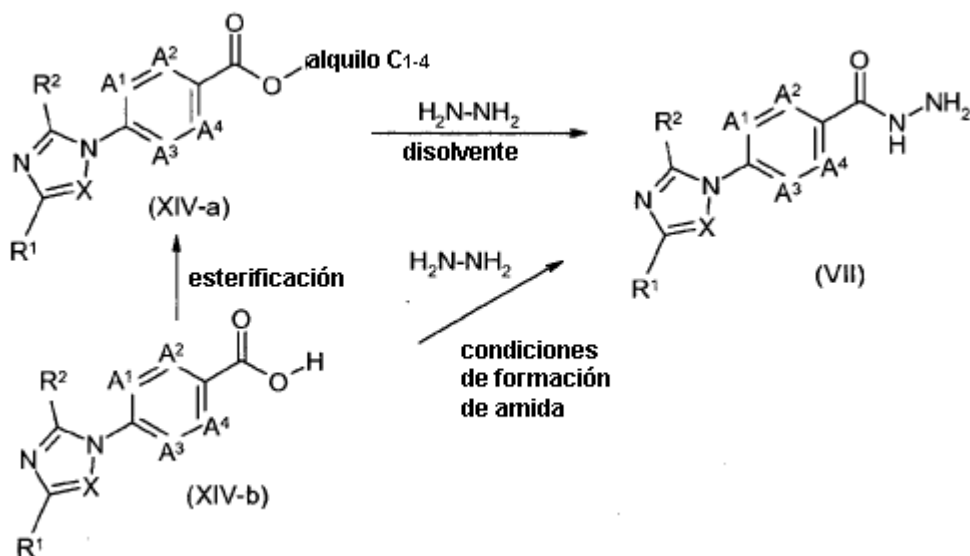
Esquema 7

#### Procedimiento experimental 8

- 40 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VII), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante tratamiento de un producto intermedio con fórmula (XIV-a), con hidrato de hidrazina en disolventes tales como EtOH, según el esquema 8. Puede realizarse esta reacción bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de N<sub>2</sub>. Puede realizarse normalmente esta reacción en un autoclave a

temperaturas elevadas (por ejemplo entre 120-130°C). También puede prepararse un producto intermedio de fórmula (VII) mediante reacción de formación de enlace amida convencional, usando hidrazina como fuente de amina y un producto intermedio de fórmula (XIV-b) como fuente de ácido carboxílico. Como alternativa para la hidrazina, puede usarse hidrazina protegida con Boc para la formación del enlace amida, tras lo cual puede desprotegerse la amida de hidrazida protegida con Boc obtenida mediante métodos de desprotección de Boc convencionales (tales como tratamiento con TFA o HCl). Pueden obtenerse productos intermedios de fórmula (XIV-a) a partir de un producto intermedio de fórmula (XIV-b) mediante una reacción de esterificación usando condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica de reacción, por ejemplo, mediante tratamiento de un producto intermedio con fórmula (XIV-b) con un disolvente alcohólico tal como, por ejemplo, MeOH o EtOH en condiciones ácidas.

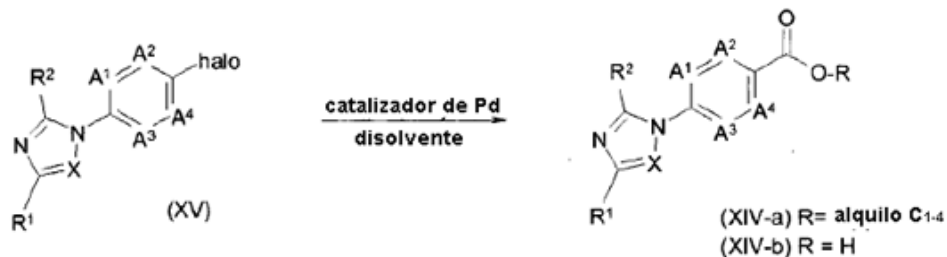
En el procedimiento experimental 8, también puede remplazarse hidrazina por una hidrazina sustituida de fórmula  $H_2N-NH-R^{4a}$ , en la que  $R^{4a}$  se define como anteriormente.



Esquema 8

Procedimiento experimental 9

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XIV-a o XIV-b), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante una reacción de inserción de CO catalizada por Pd del producto intermedio (XV) según el esquema 9, en la que halo se define como Br, Cl o I y en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo 150°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. Se carga la reacción con gas CO y se realiza normalmente en un disolvente orgánico tal como por ejemplo THF. En presencia de disolventes alcohólicos tales como metanol (MeOH), se obtienen productos intermedios de fórmula (XIV-a). La reacción está catalizada por una fuente de Pd tal como, por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y junto con un ligando apropiado si se requiere.



Esquema 9

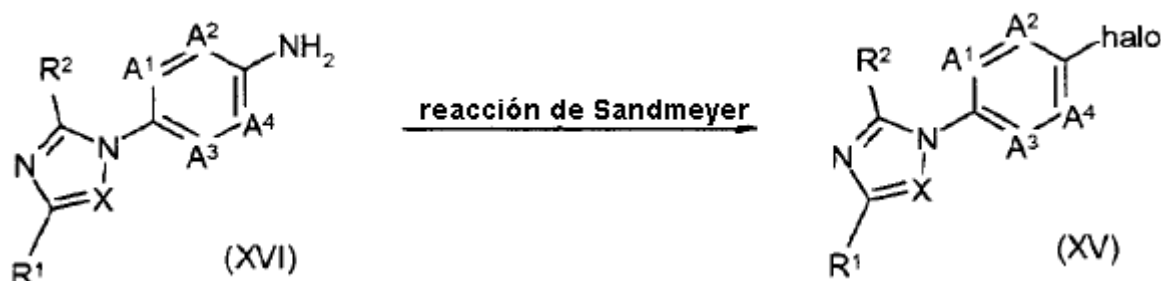
Procedimiento experimental 10

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XV), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante conversión del resto amino en el producto intermedio (XVI) en un grupo halo, conocida como la reacción de Sandmeyer. En el esquema 10, se define halo como I, Br o Cl, y todas las demás



variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. En primer lugar se convierte el producto intermedio (XVI) en la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con  $\text{NaNO}_2$  en condiciones ácidas, entonces se trata con una fuente de haluro tal como, por ejemplo, KI, CuBr o CuCl. Pueden usarse condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica.

5



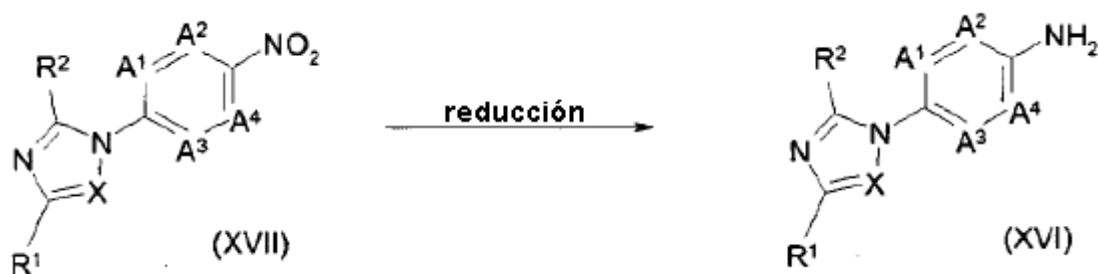
Esquema 10

#### Procedimiento experimental 11

10

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XVI), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante reducción de un producto intermedio de fórmula (XVII), según el esquema 11. La reducción del producto intermedio (XVII) para dar el producto intermedio (XVI) puede realizarse mediante un método convencional tal como, por ejemplo, hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como Fe, o una sal de metal tal como  $\text{SnCl}_2$  y un ácido tal como un ácido inorgánico (HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o similares) o un ácido orgánico (AcOH o similares)]. Alternativamente, pueden usarse otros métodos bien conocidos para convertir un grupo nitro en su amina correspondiente.

15



20

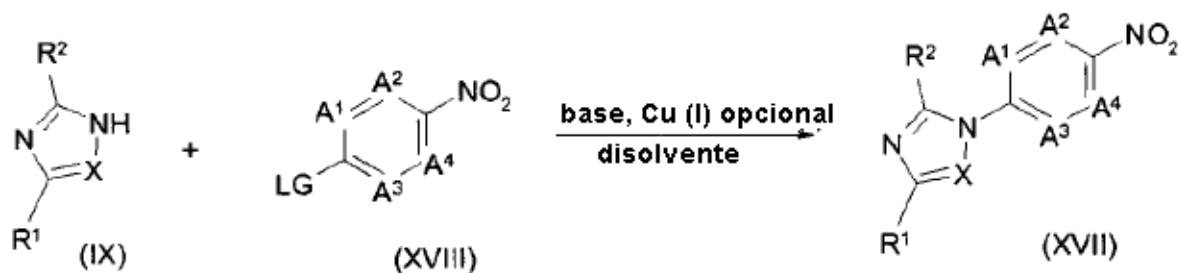
Esquema 11

#### Procedimiento experimental 12

25

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XVII), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante una sustitución aromática nucleófila de un producto intermedio (XVIII) con un imidazol o triazol (no sustituido de fórmula (IX), según el esquema 12, en el que LG es preferiblemente F, Cl o Br y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. Puede realizarse la reacción bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de  $\text{N}_2$ . Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-170°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. Normalmente se realiza la reacción en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, DMSO, DMF o *N*-metilpirrolidinona (NMP) en presencia de una base tal como, por ejemplo  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o  $\text{Et}_3\text{N}$ . Puede realizarse la reacción en presencia de un catalizador de cobre. Pueden usarse sales de cobre tales como, por ejemplo, óxido de cobre (I), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I) en cantidades catalíticas o estequiométricas.

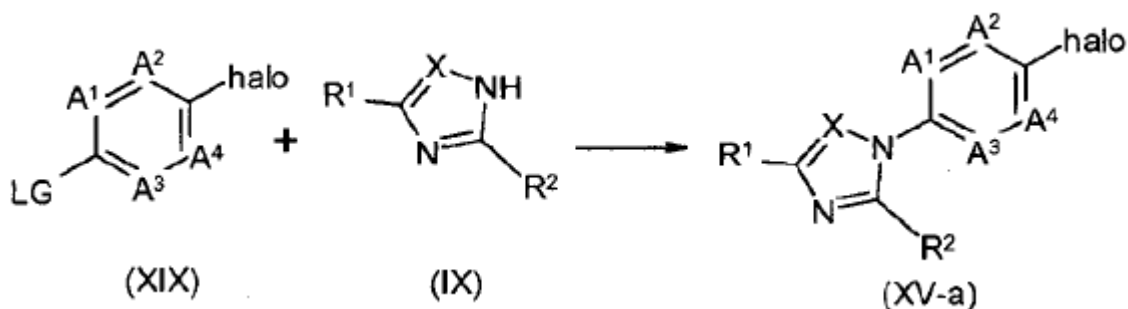
30



Esquema 12

Procedimiento experimental 13

- 5 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XV) en la que al menos uno de A<sup>1</sup> o A<sup>3</sup> representa N, y, en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (XV-a), mediante una sustitución aromática nucleófila de un producto intermedio de fórmula (XIX), en la que al menos uno de A<sup>1</sup> o A<sup>3</sup> representa N, con un imidazol o triazol
- 10 opcionalmente sustituido de fórmula (IX) según el esquema 13, en el que LG es preferiblemente F, Cl o Br, en el que halo se define como Br o I, y en el que todos los demás sustituyentes se definen tal como se mencionó anteriormente. Puede realizarse la reacción en condiciones similares a las descritas para el procedimiento experimental 12.

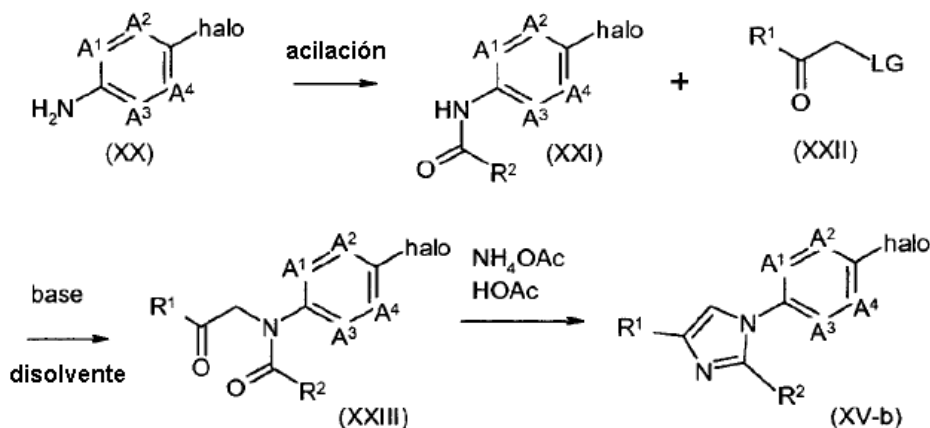


15

Esquema 13

Procedimiento experimental 14

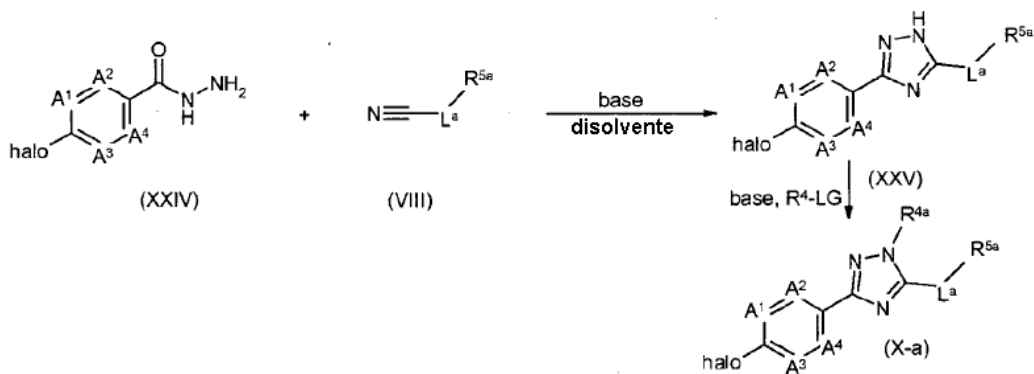
- 20 También puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XV) en la que X representa CH, y en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente, denominado en el presente documento un producto intermedio de fórmula (XV-b), mediante acilación del producto intermedio (XX) para proporcionar el producto intermedio (XXI) en presencia de un disolvente inerte de reacción, tal como, por ejemplo, THF, y opcionalmente una base adecuada, tal como Et<sub>3</sub>N, según el esquema 14. Posteriormente puede prepararse un
- 25 producto intermedio de fórmula (XXIII) mediante alquilación de un producto intermedio de fórmula (XXI) con un producto intermedio de fórmula (XXII), en presencia de un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, DMF, y una base adecuada tal como, por ejemplo, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal de yoduro tal como, por ejemplo, KI o NaI. Una reacción de condensación del producto intermedio (XXIII) con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, NH<sub>4</sub>(OAc) proporciona posteriormente un
- 30 compuesto de fórmula (XV-b). En el esquema 14, halo se define como Cl, Br o I, LG es preferiblemente Cl o Br, y todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento.



Esquema 14

Procedimiento experimental 15

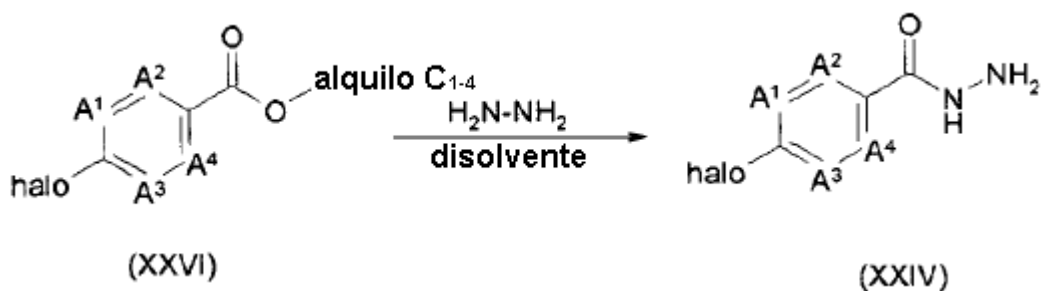
5 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (X), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que L<sup>a</sup> se define como en el procedimiento experimental 1, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (X-a), mediante una secuencia de reacción de 2 etapas comenzando mediante una reacción de  
 10 condensación entre un producto intermedio de fórmula (XXIV) y un producto intermedio de fórmula (VIII) para proporcionar un producto intermedio de fórmula (XXV), según el esquema 15. Se realiza esta reacción en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y en un disolvente tal como *n*-butanol. Puede realizarse la reacción en el microondas o mediante calentamiento en baño de aceite convencional. En la segunda etapa, puede sustituirse un producto intermedio de fórmula (XXV) con R<sup>4</sup>-LG tal como, por ejemplo, un haluro de arilo o haluro de alquilo (haluro es I, Cl Br o F), para proporcionar un producto intermedio de fórmula (X-a). La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH en disolventes inertes de reacción tales como DMF o THF.  
 15



Esquema 15

Procedimiento experimental 16

25 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXIV) en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente mediante tratamiento de un producto intermedio de fórmula (XXVI), con hidrato de hidrazina en un disolvente tal como, por ejemplo, EtOH, según el esquema 16. Puede realizarse esta reacción bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de N<sub>2</sub>. Normalmente se realiza esta reacción en un autoclave a temperaturas elevadas (por ejemplo entre 120-130°C).

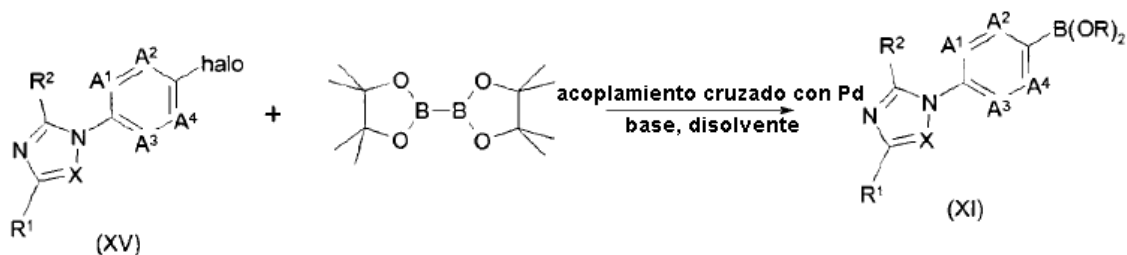


Esquema 16

5 Pueden prepararse de manera similar hidrazidas de fórmula (VI) a partir del ésteres alquílicos del ácido carboxílico y las hidrazinas requeridas correspondientes.

#### Procedimiento experimental 17

10 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XI) en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente mediante reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre un producto intermedio de fórmula (XV) y una especie de boro tal como pinacolatodiboro, según el esquema 17. En el esquema 17, halo se define como I, Br, o Cl y B(OR)<sub>2</sub> se refiere al éster de boronato o su ácido correspondiente B(OH)<sub>2</sub>. Esta reacción esta catalizada por un catalizador de Pd, tal como, por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PdCl<sub>2</sub>(dppf). Se realiza la reacción en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y en un disolvente inerte de reacción tal como DMF, MeCN o dioxano y también puede incluir H<sub>2</sub>O. Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 50-120°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento convencional.



20

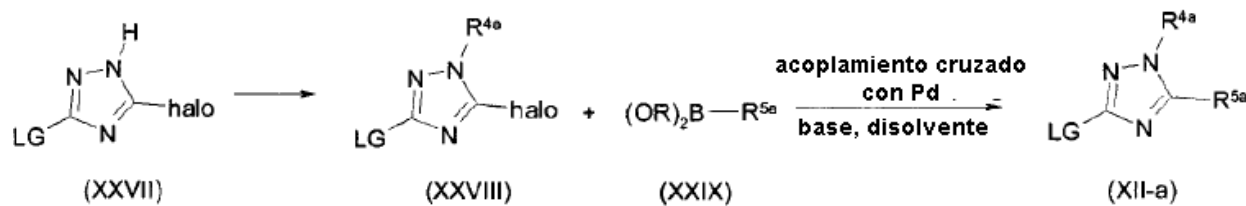
Esquema 17

25 También puede convertirse un producto intermedio de fórmula (XI) en el derivado de trifluoroborato de potasio correspondiente usando condiciones de reacción típicas conocidas por los expertos en la técnica, que puede usarse posteriormente como alternativa a (XI) en reacciones de acoplamiento de Suzuki tal como se describió en el procedimiento experimental 5.

#### Procedimiento experimental 18

30 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XII), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que L<sup>a</sup> representa un enlace directo, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (XII-a), comenzando por la sustitución de un producto intermedio (XXVII) con R<sup>4a</sup>, por ejemplo mediante alquilación con un haluro de alquilo, seguido por una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura regioselectiva entre el producto intermedio de fórmula (XXVIII) obtenido y una especie de boro (XXIX), según el esquema 18. En el esquema 18, LG es preferiblemente Cl o Br, halo se define como I, Br o Cl y B(OR)<sub>2</sub> se refiere al ácido borónico, B(OH)<sub>2</sub> o su éster de boronato correspondiente. La reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura está catalizada por un catalizador de Pd, tal como, por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PdCl<sub>2</sub>(dppf) y se realiza en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y en un disolvente inerte de reacción tal como DMF, MeCN y también puede incluir H<sub>2</sub>O. Normalmente se realiza esta reacción a temperatura ambiente (t.a.), sin embargo temperaturas elevadas (por ejemplo 40 - 50°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción.

40



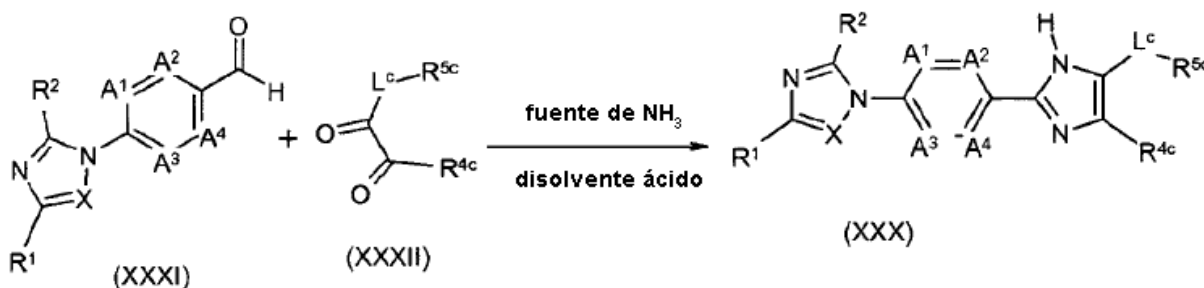
Esquema 18

Procedimiento experimental 19

5

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a (c), y R<sup>6c</sup> es hidrógeno, y en la que todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento, denominados en este caso compuestos de fórmula (XXX), mediante condensación de un producto intermedio de fórmula (XXXI), con un producto intermedio de fórmula (XXXII) en presencia de una fuente de amoníaco tal como NH<sub>4</sub>OAc, según el esquema 19. Puede llevarse a cabo la reacción en un disolvente ácido tal como AcOH, usando temperaturas elevadas (por ejemplo 100-180°C), que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento convencional.

10



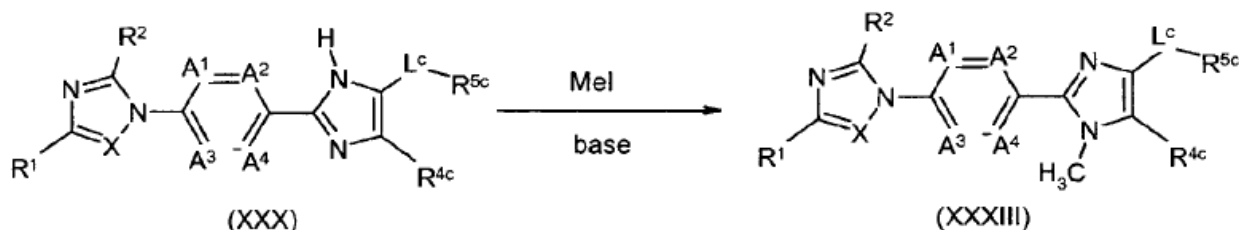
15

Esquema 19

Procedimiento experimental 20

20

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a (c), y R<sup>6c</sup> es metilo, y en la que todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento, denominados en este caso compuestos de fórmula (XXXIII), mediante alquilación del compuesto (XXX) con CH<sub>3</sub>I, según el esquema 20. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH en disolventes inertes de reacción tales como DMF o THF.



25

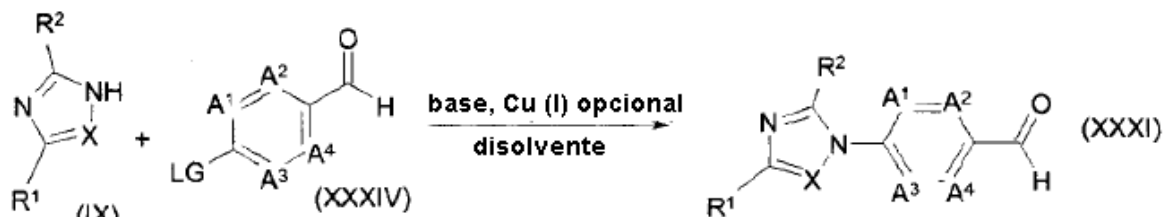
Esquema 20

Procedimiento experimental 21

30

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXXI), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante una sustitución aromática nucleófila de un producto intermedio aldehído (XXXIV) con un imidazol o triazol (no) sustituido de fórmula (IX), según el esquema 21, en el que LG se define preferiblemente como F, Cl o Br y en el que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. Puede realizarse la reacción bajo una atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de N<sub>2</sub>. Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo entre 70-170°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción. Normalmente se realiza la reacción en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, DMSO, DMF o N-metilpirrolidina (NMP) en presencia de una base tal como, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Et<sub>3</sub>N. Puede realizarse la reacción en presencia de un catalizador de cobre. Pueden usarse sales de cobre tales como, por ejemplo, óxido de cobre (I), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I) en cantidades catalíticas o estequiométricas.

40

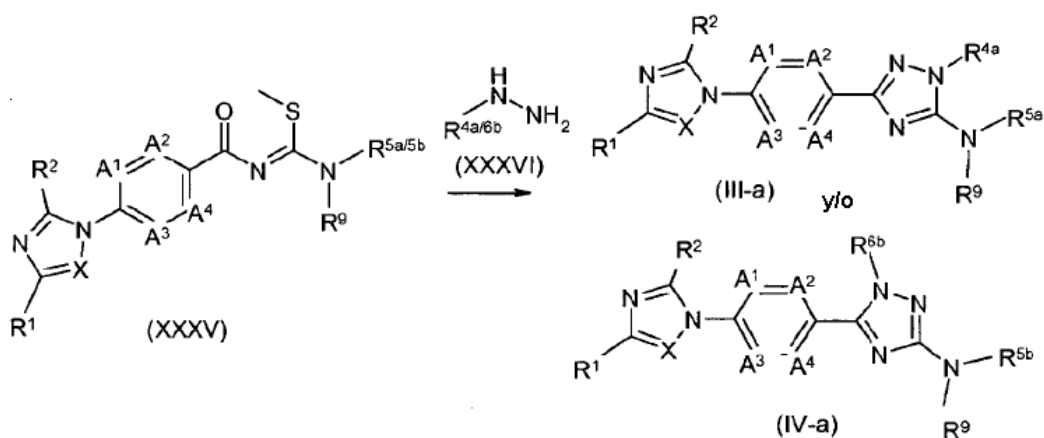


Esquema 21

5 Procedimiento experimental 22

En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a (a), y en la que L<sup>a</sup> representa NR<sup>9</sup>, y en la que todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento, denominados en este caso compuestos de fórmula (III-a), según el esquema 22 transformando un derivado de éster metílico del ácido *N*-acilo-carbomimidotioico de fórmula general (XXXV) en 1,2,4-triazoles de fórmula (III-a) usando una hidrazina apropiada (XXXVI) en condiciones conocidas en la técnica. Normalmente se realiza esta transformación en un disolvente prótico, tal como MeOH o un alcohol superior y requiere una temperatura de entre t.a. y 150°C. En una realización particular el alcohol superior es alcohol terc-butílico y la temperatura de reacción se encuentra entre 70 y 120°C, lo más preferiblemente 100°C. Para aquellas reacciones en las que la hidrazina (XXXVI) se usa como sal de HCl, se prefiere la adición de una cantidad estequiométrica de una base. Dicha base puede ser una base inorgánica, tal como acetato de potasio o carbonato de potasio, más preferiblemente, dicha base es una amina terciaria, tal como diisopropiltilamina o similares (esquema 22).

En general, se obtienen mezclas de compuestos de fórmula (III-a) y compuestos regioisoméricos de fórmula (IV-a). Los compuestos de fórmula (IV-a), en la que R<sup>6b</sup> se define como metilo son los compuestos de fórmula (I) en la que Het<sup>1</sup> está restringido a (b), en la que L<sup>b</sup> representa NR<sup>9</sup> y en la que R<sup>6b</sup> es metilo.



Esquema 22

25 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a (a) y en la que L<sup>a</sup> representa NR<sup>9</sup>-alcanodilo C<sub>1-4</sub>, y en la que todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento, de manera análoga al esquema 22.

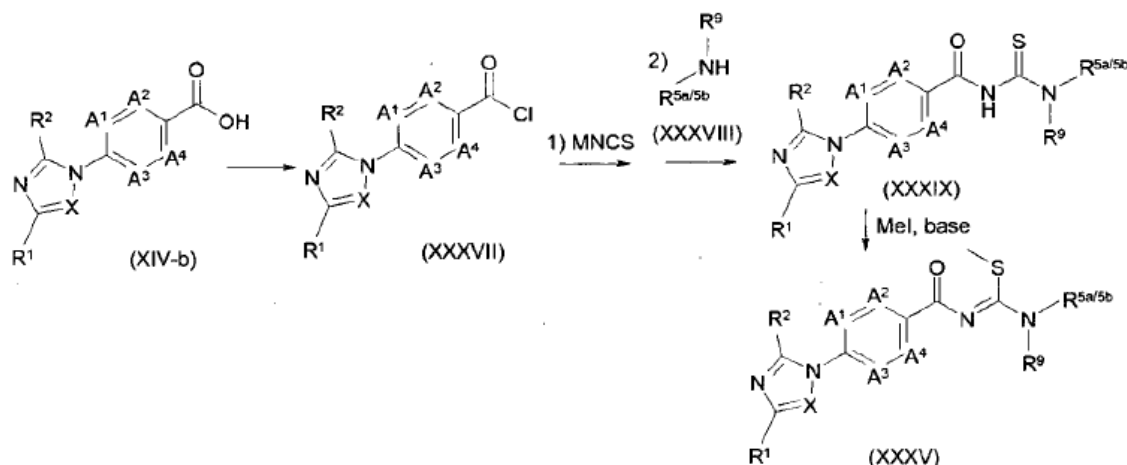
30 Procedimiento experimental 23

35 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XXXV) en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante un protocolo que consiste en 3 transformaciones de síntesis (esquema 23), partiendo de un cloruro de acilo de fórmula (XXXVII), que puede obtenerse mediante tratamiento del ácido carboxílico (XIV-b) con un exceso de cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de DMF como catalizador, a temperatura elevada, en particular a temperatura de reflujo. Dicha transformación también puede efectuarse en presencia de un disolvente orgánico, tal como diclorometano o similares.

40 En una primera etapa se hacen reaccionar el agente de acilación, tal como un cloruro de acilo (XXXVII), un anhídrido mixto o simétrico, un fluoruro de acilo y similares; con un tiocianato de catión monovalente (MNCS en el esquema 23), tal como por ejemplo tiocianato de potasio o tiocianato de amonio para proporcionar el isotiocianato de acilo correspondiente. Habitualmente se realiza esta reacción usando acetona como disolvente y a una temperatura de

entre 0°C y 70°C, preferiblemente a t.a. El producto intermedio isotiocianato de acilo no se aísla sino que se trata en el mismo medio de reacción con una amina apropiada (XXXVIII) para proporcionar la *N*-aciltiourea de fórmula general (XXXIX). Habitualmente se realiza esta reacción de transformación a una temperatura de entre 0°C y 70°C, preferiblemente a t.a.

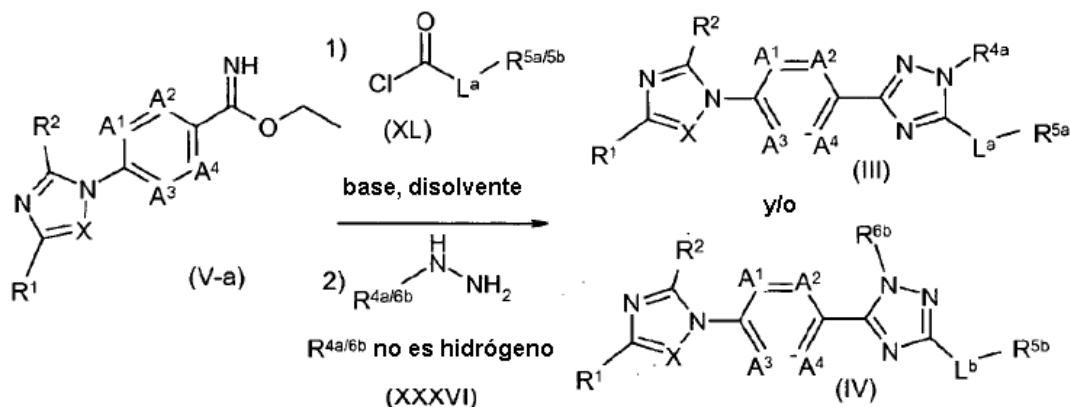
5 En una etapa final, la *S*-metilación de la *N*-aciltiourea (XXXIX) proporciona el derivado de éster metílico del ácido *N*-acilcarbomimidioico, de fórmula general (XXXV).



10 Esquema 23

Procedimiento experimental 24

15 También pueden prepararse compuestos de fórmula (III) en la que R<sup>4a</sup> no es hidrógeno, y en la que todas las demás variables se definen tal como se mencionó anteriormente (véase el procedimiento experimental 1), mediante una acilación de un producto intermedio de fórmula (V-a) con un producto intermedio de cloruro de ácido de fórmula (XL), seguido por una reacción de condensación con un producto intermedio de hidrazina de fórmula (XXXVI), según el esquema 24.



20 Esquema 24

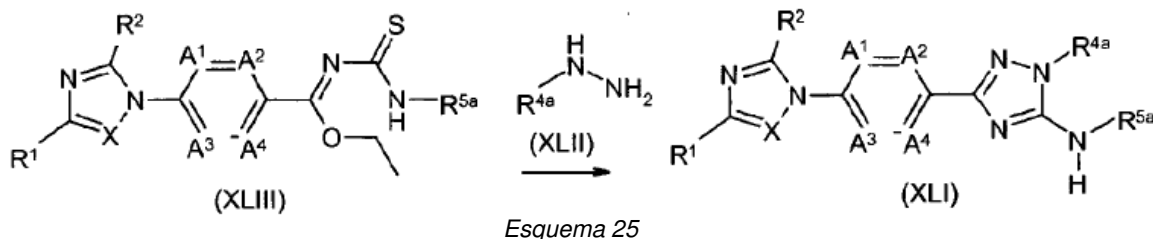
25 Se realiza la reacción entre los productos intermedios de fórmula (V-a) y (XL) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina o Et<sub>3</sub>N, y en un disolvente tal como tolueno, dicloroetano, DCM, cloroformo. Normalmente se realiza esta reacción a t.a., sin embargo temperaturas elevadas (por ejemplo 40 - 120°C) pueden potenciar la velocidad de la reacción. En general, se añade (XXXVI) a la mezcla de reacción (m.r.) en bruto obtenida tras la acilación. Se realiza la etapa de condensación para dar (III) a temperaturas elevadas ((por ejemplo 40-120°C), y opcionalmente en presencia de base, tal como, por ejemplo, piridina o Et<sub>3</sub>N. Normalmente, también se obtienen los compuestos regioisoméricos de fórmula (IV) que son los compuestos de fórmula (I) en la que Het<sup>1</sup> está restringido a (b) y en la que R<sup>6b</sup> es metilo.

Procedimiento experimental 25

35 También pueden prepararse compuestos de fórmula (III-a), en la que R<sup>9</sup> está restringido a hidrógeno y en la que todas las variables se definen como anteriormente en el presente documento, denominados en este caso

compuestos (XLI), según el esquema 25, mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (XLIII) y un derivado de hidrazina de fórmula (XXXVI) en la que  $R^{4a/6b}$  está restringido a  $R^{4a}$  y denominados en este caso compuestos de fórmula (XLI). Normalmente se realiza esta transformación en un disolvente prótico, tal como MeOH o un alcohol superior y requiere una temperatura de entre t.a. y 100°C.

5

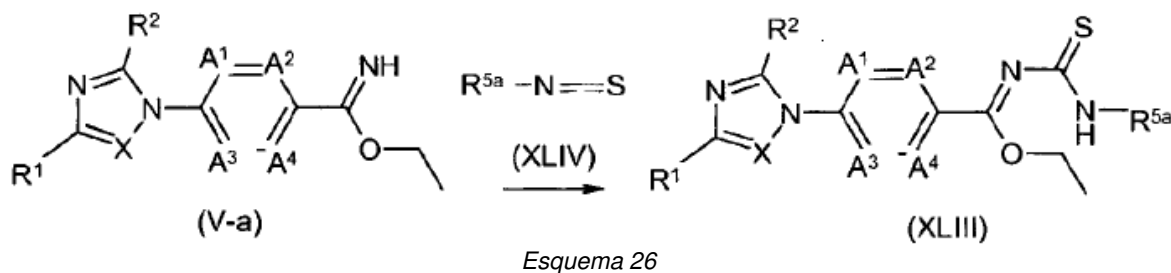


#### Procedimiento experimental 26

10

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLIII) en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente mediante reacción de un producto intermedio de fórmula (V-a) con un isotiocianato de arilo de fórmula (XLIV) según el esquema 26. Normalmente se realiza esta reacción en un disolvente inerte de reacción tal como Et<sub>2</sub>O, THF, acetona o CH<sub>3</sub>CN y a una temperatura de entre t.a. y 70°C.

15



#### Procedimiento experimental 27

20

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XII), mediante conversión del resto amino en el producto intermedio (XLV) en un grupo saliente (LG) (reacción de Sandmeyer). En el esquema 27, LG es preferiblemente Cl, Br o I. En primer lugar se convierte el producto intermedio (XLV) en la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con NaNO<sub>2</sub> o nitrito de terc-butilo en un disolvente inerte de reacción tal como CH<sub>3</sub>CN en condiciones neutras o ácidas, después se trata con una fuente de haluro tal como, por ejemplo, CuBr, CuBr<sub>2</sub>, CuCl o 1,2-diyodoetano. Esta transformación requiere una temperatura de entre t.a. y 80°C.

25



Esquema 27

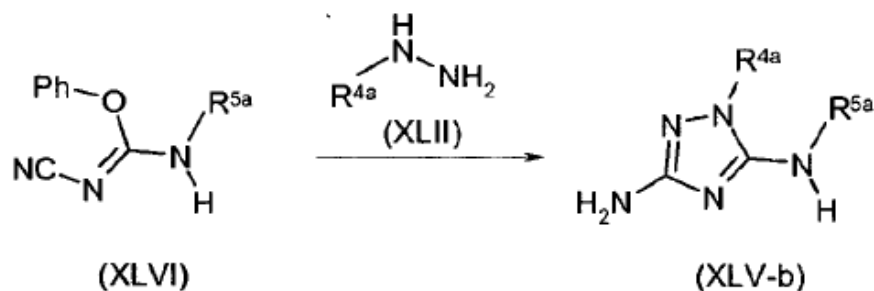
30

#### Procedimiento experimental 28

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLV) en la que  $Het^1$  está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que  $L^a$  está restringido a NH, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (XLV-b), según el esquema 28, mediante condensación de un producto intermedio de fórmula (XLVI) y un derivado de hidrazina de (XLII). Normalmente se realiza esta transformación en un disolvente prótico, tal como isopropanol, en condiciones de reflujo.

35





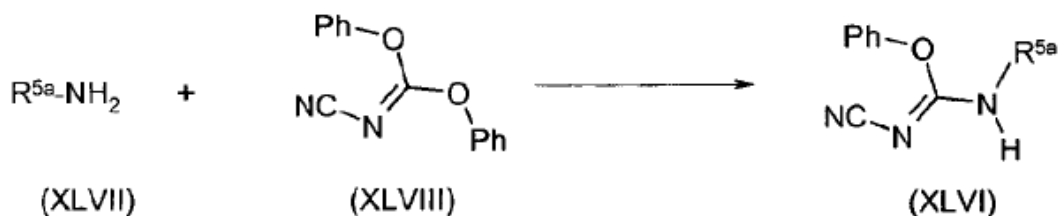
Esquema 28

Procedimiento experimental 29

5

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLVI), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, según el esquema 29, mediante reacción de una anilina de fórmula (XLVII) y *N*-cianocarboimidato de difenilo (XLVIII). Normalmente se realiza esta reacción o bien en ausencia de una base, en un disolvente prótico tal como isopropanol y en condiciones de calentamiento o bien en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hexametildisilazida de litio, en un disolvente inerte de reacción tal como THF y a t.a.

10



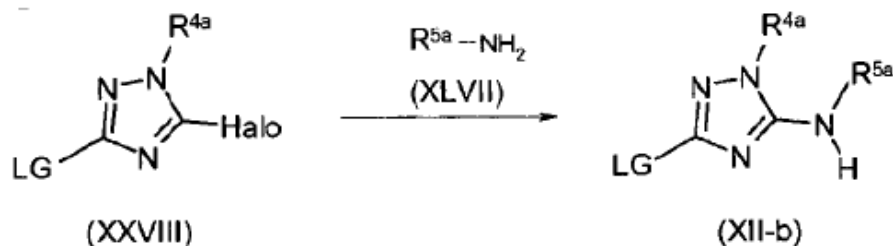
Esquema 29

Procedimiento experimental 30

15

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XII), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que L<sup>a</sup> está restringido a NH, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (XII-b), mediante reacción de un producto intermedio de amino de fórmula (XLVII), con un producto intermedio de fórmula (XXVIII) en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente en el esquema 30. Normalmente se realiza esta reacción en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hexametildisilazida de litio, en un disolvente inerte de reacción tal como THF y a una temperatura de entre t.a. y 70°C.

20



25

Esquema 30

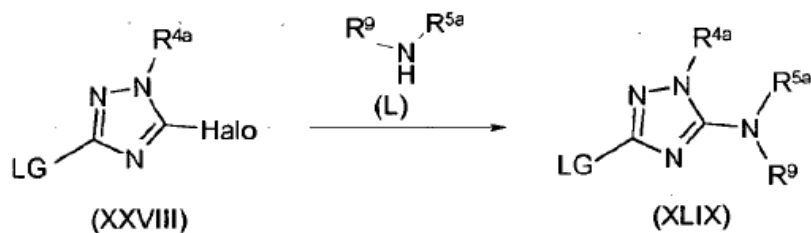
En el caso particular en el que R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con CF<sub>3</sub> en posición orto con respecto a la función amino, el procedimiento experimental 30 no es aplicable.

30

Procedimiento experimental 31

Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLIX), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, según el esquema 31, mediante reacción entre una amina de fórmula (L) y un producto intermedio de fórmula (XXVIII). Se realiza esta reacción en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF, DMA o DMSO. Normalmente se realiza esta reacción a temperaturas elevadas (por ejemplo 100-160°C). Condiciones de agitación y de microondas pueden potenciar la velocidad de la reacción.

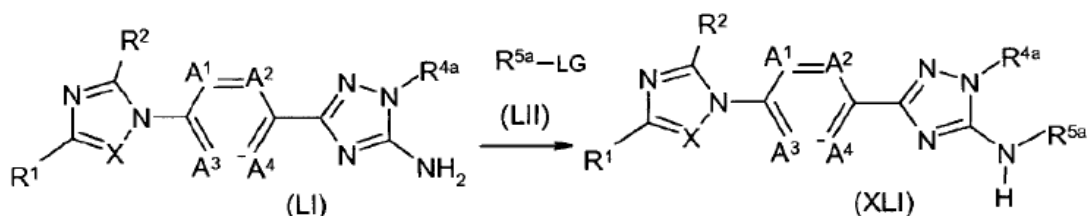
35



Esquema 31

5 Procedimiento experimental 32

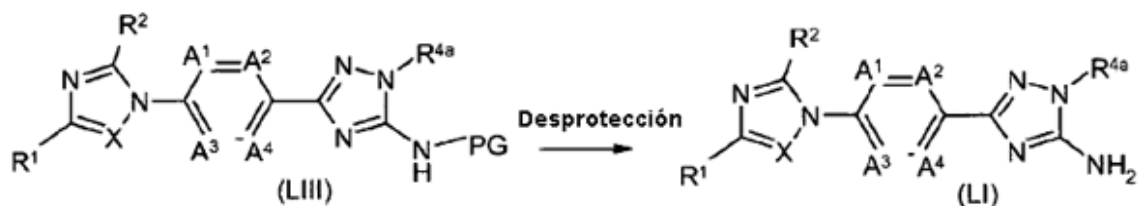
También puede prepararse un compuesto de fórmula (XLI), según el esquema 32, mediante reacción entre un producto intermedio de fórmula (LI) y un producto intermedio de fórmula (LII), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente. Se realiza esta reacción en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF, DMA o DMSO. Normalmente también puede realizarse esta reacción en presencia de un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre (I), y en presencia de un ligando tal como un derivado de diamino, por ejemplo DMEN, y a temperaturas elevadas, por ejemplo 100-200°C. Agitación y condiciones con ayuda de microondas pueden potenciar la velocidad de la reacción.



Esquema 32

15 Procedimiento experimental 33

20 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (LI), según el esquema 33, mediante eliminación selectiva del grupo protector (PG) del producto intermedio de fórmula (LIII), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente. En un ejemplo típico cuando PG es bencilo, puede realizarse la reacción en condiciones de hidrogenólisis bien conocidas por un experto en la técnica.

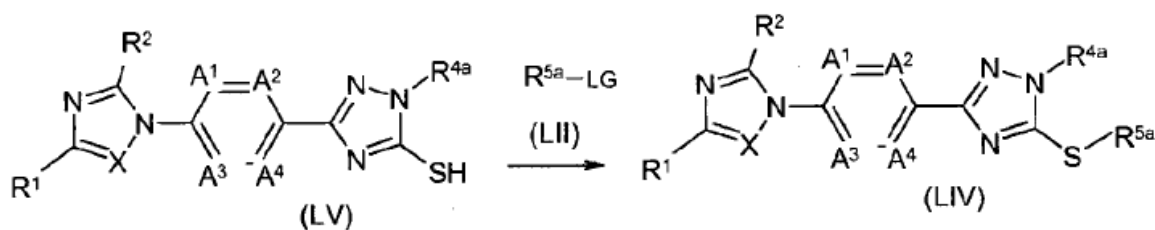


Esquema 33

25 La preparación de un producto intermedio de fórmula (LIII) puede lograrse fácilmente mediante los siguientes procedimientos experimentales similares a los de 31 y 5 sucesivamente.

30 Procedimiento experimental 34

Puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a (a), y en la que L<sup>a</sup> representa S, y en la que todas las demás variables se definen como anteriormente en el presente documento, denominados en este caso compuestos de fórmula (LIV), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, según el esquema 34, mediante reacción entre un producto intermedio de fórmula (LV) y un producto intermedio de fórmula (LII). En la fórmula (LII) LG es preferiblemente Br o I. Se realiza esta reacción en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF, DMA o dioxano. Esta reacción está catalizada por un catalizador de Pd tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y en presencia de un ligando tal como por ejemplo, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)-xanteno. Puede realizarse esta reacción a una temperatura de entre 70°C y 120°C.

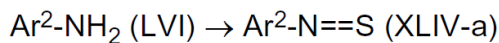


Esquema 34

5 Puede obtenerse el producto intermedio de fórmula (LV) como subproducto cuando se realiza el procedimiento experimental 25.

Procedimiento experimental 35

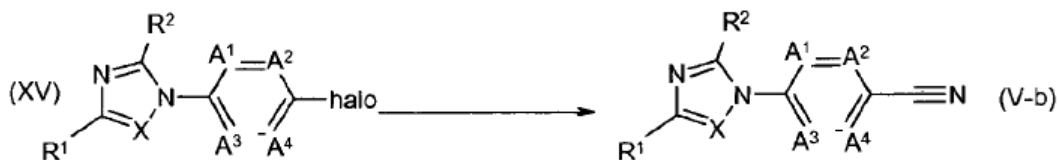
10 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLIV), en la que R<sup>5a</sup> está restringido a Ar<sup>2</sup>, denominados en este caso compuestos (XLIV-a), como en el esquema 35, mediante la reacción de un producto intermedio de fórmula (LVI) con un reactivo de transferencia de tiocarbonilo tal como, por ejemplo, 1,1'-tiocarbonil-2,2'-piridona o tiofosgeno. Normalmente se realiza esta reacción en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, DCM, a t.a.



Esquema 35

Procedimiento experimental 36

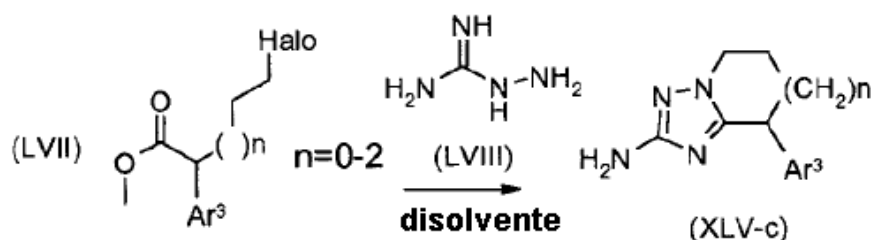
20 También puede prepararse un producto intermedio de fórmula (V-b), en la que todas las variables se definen tal como se mencionó anteriormente, mediante la cianación de un producto intermedio de fórmula (XV) en la que halo se define como Br, Cl o I tal como se representa en el esquema 36. Se realiza esta reacción en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF, DMA o DMSO. Normalmente se realiza esta reacción en presencia de una fuente de cianuro, tal como cianuro de zinc, por ejemplo y está catalizada por un catalizador de Pd tal como, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Agitación, temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 100-160°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento convencional.



Esquema 36

Procedimiento experimental 37

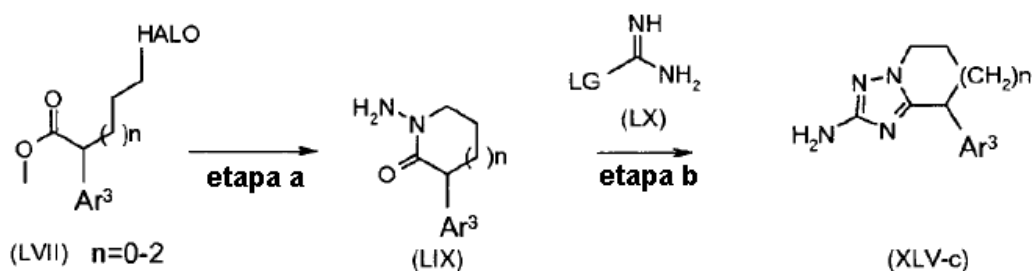
35 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLV), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que L<sup>a</sup>-R<sup>5a</sup> y R<sup>4a</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente tal como se muestra en el esquema 37, siendo n 0, 1 ó 2, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (XLV-c), mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (LVII), en la que Halo se define como Cl, Br, I y una especie de aminoguanidina (LVIII) según el esquema 37. Agitación a temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o mediante calentamiento convencional. Normalmente puede usarse un disolvente alcohólico tal como 2-propanol (iPrOH).



## Esquema 37

## Procedimiento experimental 38

- 5 Alternativamente, puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLV-c), mediante un producto intermedio de fórmula (LIX) que resulta de una reacción de sustitución de un producto intermedio de fórmula (LVII) con hidrazina (etapa a), seguido por una reacción de condensación con una amidina de fórmula (LX) que porta un grupo saliente LG tal como un benzotriazol (etapa b, esquema 38). Se realiza la reacción de sustitución en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH, y en un disolvente inerte de reacción tal como DMF. Normalmente se realiza
- 10 esta reacción a baja temperatura o a t.a., sin embargo temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o calentamiento convencional. Normalmente puede realizarse este tipo de reacción en un disolvente alcohólico tal como iPrOH.

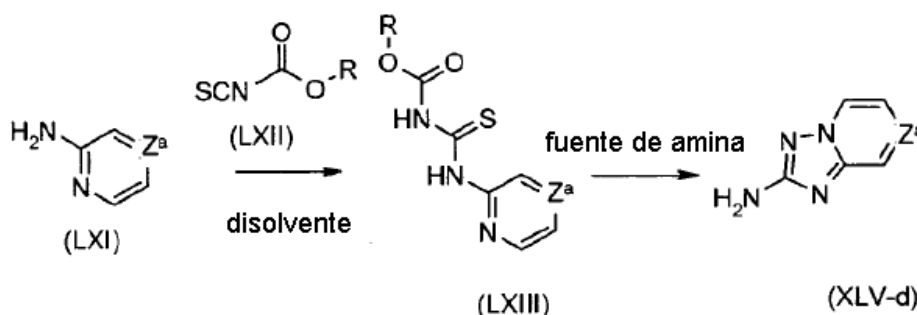


15

## Esquema 38

## Procedimiento experimental 39

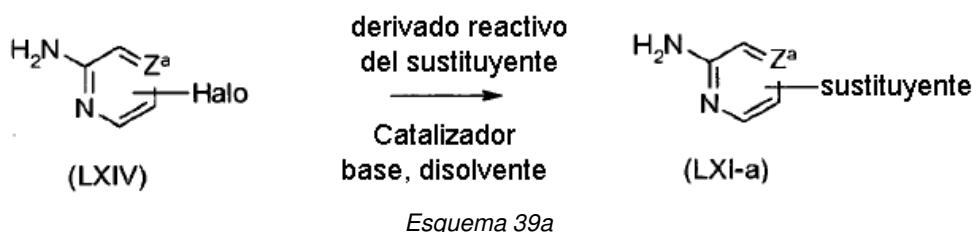
- 20 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XLV), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que L<sup>a</sup>-R<sup>5a</sup> y R<sup>4a</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-o -CH=CH-N=CH-, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (XLV-d) (representando Z<sup>a</sup> N, CH o C- alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo C-CH<sub>3</sub>)), comenzando mediante una reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (LXI) y una especie de isotiocianato de fórmula (LXII) en un disolvente inerte de reacción tal como dioxano a t.a., según el esquema 39. Normalmente se realiza esta reacción a baja temperatura o a t.a., sin embargo temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción que puede llevarse a cabo usando irradiación de microondas o calentamiento convencional. Normalmente puede realizarse la reacción de condensación entre un producto intermedio de fórmula (LXIII) y una fuente de amina tal como hidroxilamina para dar el producto intermedio (XLV-d) en un disolvente alcohólico apropiado tal como EtOH o MeOH a t.a., sin embargo temperaturas elevadas (por ejemplo 40-160°C) en microondas y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción.
- 25
- 30



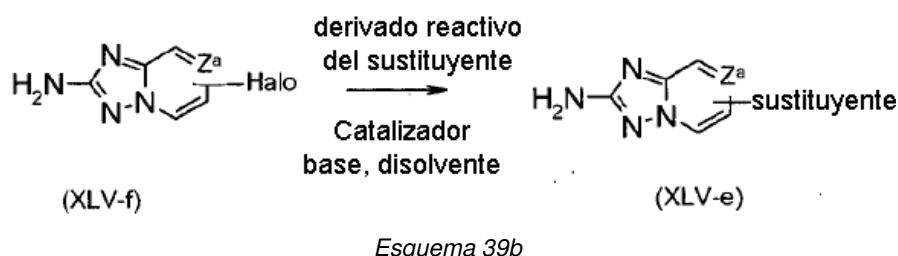
35

## Esquema 39

- Puede seguirse un procedimiento de reacción análogo para preparar productos intermedios de fórmula (XLV-d) en la que el radical bivalente -L<sup>a</sup>-R<sup>5a</sup>-L<sup>4a</sup>- de fórmula -CH=CH-CH=CH- o --CH=CH-N=CH- está sustituido adicionalmente con sustituyentes tal como se definieron para los compuestos de fórmula (I). En este caso normalmente se realiza un acoplamiento mediado por Pd de un producto intermedio de fórmula (LXIV) con por ejemplo la amina, el fenol, el ácido borónico o la especie de éster correspondiente para obtener un producto intermedio de fórmula (LXI-a) que puede hacerse reaccionar adicionalmente en el esquema 39. Halo se define como Br, Cl o I; Z<sup>a</sup> se define tal como se mencionó anteriormente en el presente documento. Esto se ilustra a continuación en el esquema 39a.
- 40



5 Alternativamente, pueden obtenerse productos intermedios de fórmula (XLV-d) en la que el radical bivalente  $--L^a-R^{5a}-L^{4a}-$  de fórmula  $-CH=CH-CH=CH-$  o  $-CH=CH-N=CH-$  está sustituido adicionalmente con sustituyentes tal como se definieron para los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (XLV-e), convirtiendo un producto intermedio tal como, por ejemplo, un producto intermedio de fórmula (LXIV) en un producto intermedio de fórmula (XLV-f) siguiendo el protocolo de reacción descrito en el esquema 39. Posteriormente, puede convertirse el producto intermedio de fórmula (XLV-f) en un producto intermedio de fórmula (XLV-e) en un acoplamiento mediado por Pd con por ejemplo la amina, el fenol o el ácido borónico o la especie de éster correspondiente. Esto se ilustra a continuación en el esquema 39b. Todas las variables se definen tal como se menciona en el esquema 39a.



15 En caso de que el sustituyente en la fórmula (LXI-a) o (XLV-e) sea  $Ar^3$ , puede hacerse reaccionar normalmente el producto intermedio de fórmula (LXIV) o (XLV-f) respectivamente, con un ácido borónico ( $Ar^3-B(OH)_2$ ) o derivado de éster ( $Ar^3-B(OR)_2$ ) de  $Ar^3$ . Puede realizarse esta reacción de acoplamiento en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, en presencia de un catalizador de Pd tal como  $Pd(PPh_3)_4$ , y una base tal como  $NaHCO_3$  en presencia de  $H_2O$ . Puede llevarse a cabo la reacción usando irradiación de microondas o calentamiento convencional (por ejemplo  $150^\circ C$ ).

20 En caso de que el sustituyente en la fórmula (LXI-a) o (XLV-e) sea  $NR^{11}-Ar^3$ , puede hacerse reaccionar normalmente el producto intermedio de fórmula (LXIV) o (XLV-f) respectivamente, con un derivado de amina ( $Ar^3-NHR^{11}$ ) de  $Ar^3$ . Puede realizarse esta reacción de acoplamiento en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *t*-BuOH, en presencia de un catalizador de Pd tal como  $Pd_2(dba)_3$ , y una base tal como  $Cs_2CO_3$ . Puede llevarse a cabo la reacción en presencia de un ligando tal como, por ejemplo, X-Phos. Normalmente, puede llevarse a cabo la reacción usando calentamiento convencional (por ejemplo  $100^\circ C$ ).

30 En caso de que el sustituyente en la fórmula (LXI-a) o (XLV-e) sea  $O-Ar^3$ , puede hacerse reaccionar normalmente el producto intermedio de fórmula (LXIV) o (XLV-f) respectivamente, con un derivado de fenol ( $HO-Ar^3$ ) de  $Ar^3$ . Puede realizarse esta reacción de acoplamiento en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilacetamida (DMA), en presencia de un catalizador de cobre. Se usan sales de cobre tales como, por ejemplo,  $Cu_2O$ ,  $CuI$  o  $CuBr$ . Habitualmente se añade una base tal como  $K_2CO_3$  a la m.r. Normalmente, puede llevarse a cabo la reacción usando calentamiento convencional (por ejemplo  $150-175^\circ C$ ).

40 En caso de que el sustituyente en la fórmula (LXI-a) o (XLV-e) sea  $(C=O)-Ar^3$  o alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ , puede hacerse reaccionar normalmente el producto intermedio de fórmula (LXIV) o (XLV-f) respectivamente, con el aldehído correspondiente de  $Ar^3$  ( $Ar^3-(C=O)H$ ) o alquilo  $C_{1-4}$  (alquil  $C_{1-4}-(C=O)H$ ). Normalmente puede realizarse esta reacción de acoplamiento en presencia de un compuesto organometálico, en particular un reactivo de organolitio tal como *n*-butil-litio. Habitualmente puede llevarse a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. En una etapa final, puede oxidarse el grupo hidroxilo para dar la cetona correspondiente, usando condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica.

45 En caso de que el sustituyente en la fórmula (LXI-a) o (XLV-e) sea alquilo  $C_{1-4}$ , puede hacerse reaccionar normalmente el producto intermedio de fórmula (LXIV) o (XLV-f) respectivamente, con el aldehído correspondiente. Normalmente puede realizarse esta reacción de acoplamiento en presencia de un compuesto organometálico, en particular un reactivo de organolitio tal como *n*-butil-litio. Habitualmente puede llevarse a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. Posteriormente, puede convertirse el grupo hidroxilo en el tosilato mediante reacción con un cloruro de tosilato en presencia de una base tal como, por ejemplo,  $Et_3N$ , en un disolvente

adecuado tal como normalmente DCM. En una etapa final, puede eliminarse el grupo tosilato con un agente reductor tal como, por ejemplo,  $\text{NaBH}_4$ , en presencia de un disolvente alcohólico tal como MeOH. La reacción puede realizarse a t.a. o a temperaturas elevadas.

#### 5 Procedimiento experimental 40

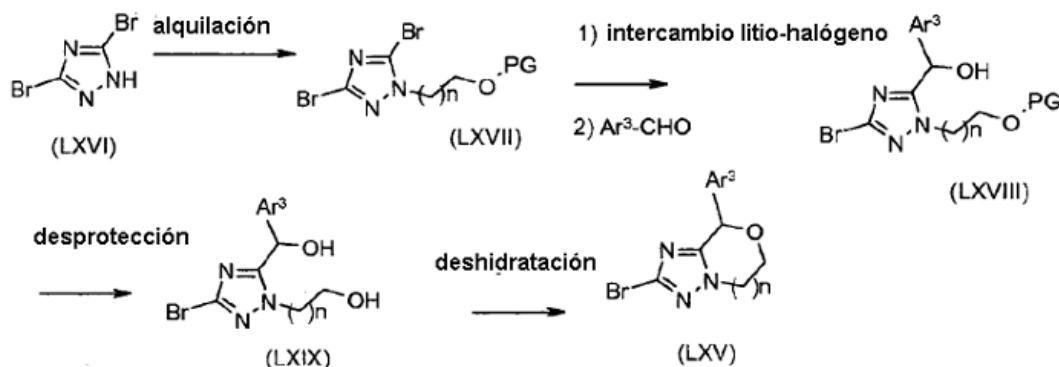
Pueden reducirse los productos intermedios aromáticos de fórmula (XLV-d), (XLV-e) y (XLV-f) para dar las formas (tetrahidro) reducidas correspondientes mediante métodos convencionales tales como, por ejemplo, hidrogenación reductora o reducción con un metal o una sal de metal y un ácido [por ejemplo un metal tal como Fe, o una sal de metal tal como  $\text{SnCl}_2$  y un ácido tal como un ácido inorgánico (HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o similares) o un ácido orgánico (AcOH o similares)]. Alternativamente, pueden usarse otros métodos bien conocidos para convertir un compuesto aromático en su forma reducida correspondiente.

Puede usarse un protocolo de reacción análogo para convertir compuestos de fórmula (I) en la que  $\text{R}^{4a}$  y  $-\text{L}^a-\text{R}^{5a}$  se toman juntos para formar un radical bivalente de fórmula  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$  para dar sus formas reducidas correspondientes.

#### Procedimiento experimental 41

20 Puede prepararse un producto intermedio de fórmula (XII), en la que  $\text{Het}^1$  está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que LG es Br, en la que  $\text{L}^a-\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{4a}$  se toman juntos para formar un radical bivalente tal como se muestra en el esquema 41, en la que n es 1 ó 2, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (LXV), partiendo de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (LXVI) según las etapas de reacción mostradas en el esquema 41. La alquilación de (LXVI) con un haluro de hidroxietilo (n= 1) protegido con O de manera adecuada o haluro de hidroxi-n-propilo (n = 2) dará un producto intermedio de fórmula (LXVII). El intercambio litio-halógeno de (LXVII), por ejemplo mediante tratamiento de (LXVII) con n-BuLi a una temperatura por debajo de  $-50^\circ\text{C}$ , seguido por adición del  $\text{Ar}^3$ -aldehído requerido dará un producto intermedio de fórmula (LXVIII). La desprotección de (LXVIII) para dar (LXIX), seguido por una reacción de deshidratación/ciclación, por ejemplo mediante tratamiento de (LXIX) con un ácido, tal como HCl, ácido metilsulfónico o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o xileno a temperaturas de reflujo (condiciones de Dean-Stark), dará entonces un producto intermedio de fórmula (LXV). El grupo protector PG debe seleccionarse según la técnica conocida para que sobreviva a las condiciones de reacción de las etapas que conducen al producto intermedio (LXVIII), por ejemplo un grupo tetrahidropiraniolo. Pueden llevarse a cabo condiciones de desprotección para dar producto intermedio (LXIX) según procedimientos conocidos en la técnica.

35

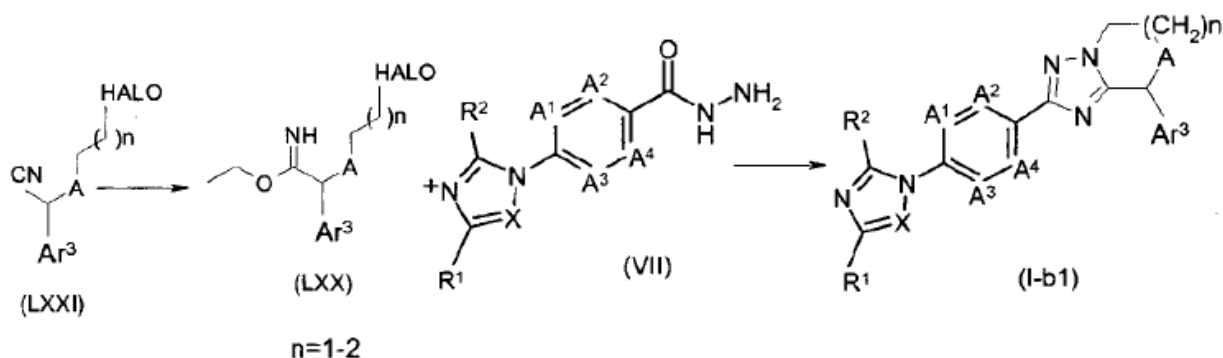


Esquema 41

#### Procedimiento experimental 42

40 Puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en la que  $\text{Het}^1$  está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que  $\text{L}^a-\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{4a}$  se toman juntos para formar un radical bivalente tal como se muestra en el esquema 42, en el que n es 1 ó 2, y siendo A un enlace directo, O o  $\text{CR}^1$ , en el que  $\text{R}^1$  es H o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en este caso compuestos de fórmula (I-b1), mediante una reacción de condensación de un producto intermedio de fórmula (VII) con un producto intermedio de fórmula (LXX). En la fórmula (LXX), HALO se define como Cl, Br, I, preferiblemente Cl, Br.

45

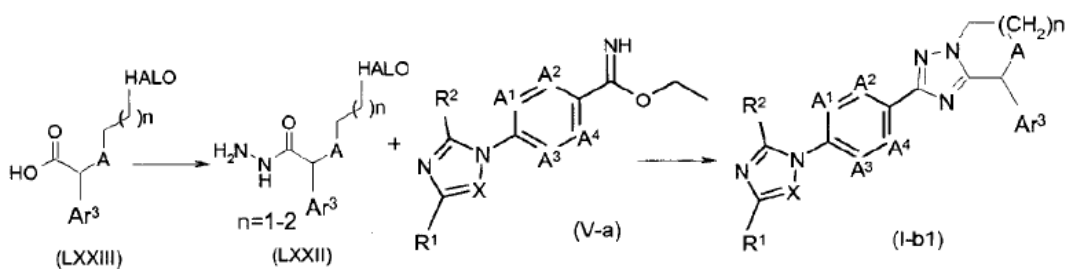


Esquema 42

Puede realizarse la reacción en el esquema 42 en presencia de una base tal como imidazol, trietilamina (Et<sub>3</sub>N), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaOAc y en un disolvente tal como MeOH, EtOH, *n*-BuOH o dioxano. Agitación, temperaturas elevadas y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento en baño de aceite convencional. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (LXX) partiendo de un producto intermedio de fórmula (LXXI), usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe en el procedimiento experimental 6.

#### Procedimiento experimental 43

Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula (I-b1), mediante una reacción de condensación de un producto intermedio de fórmula (LXXII) con un producto intermedio de fórmula (V-a). En la fórmula (LXXII), HALO se define como Cl, Br, I, preferiblemente Cl, Br.

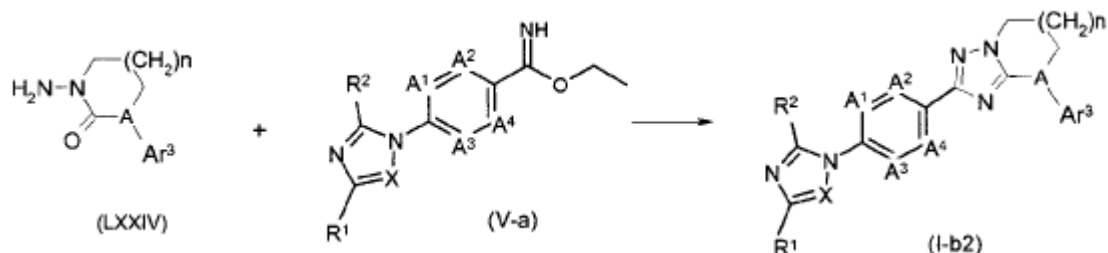


Esquema 43

Puede realizarse la reacción en el esquema 43 en presencia de una base tal como imidazol, Et<sub>3</sub>N, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaOAc y en un disolvente tal como MeOH, EtOH, *n*-BuOH o dioxano. Agitación, temperaturas elevadas y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento en baño de aceite convencional. Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (LXXII) partiendo de un producto intermedio de fórmula (LXXIII), usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe en el procedimiento experimental 8.

#### Procedimiento experimental 44

Puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que L<sup>a</sup>-R<sup>5a</sup> y R<sup>4a</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente tal como se muestra en el esquema 44, siendo n 0, 1 ó 2, y siendo A CH o N, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en este caso compuestos de fórmula (I-b2), mediante una reacción de condensación de un producto intermedio de fórmula (LXXIV) con un producto intermedio de fórmula (V-a).

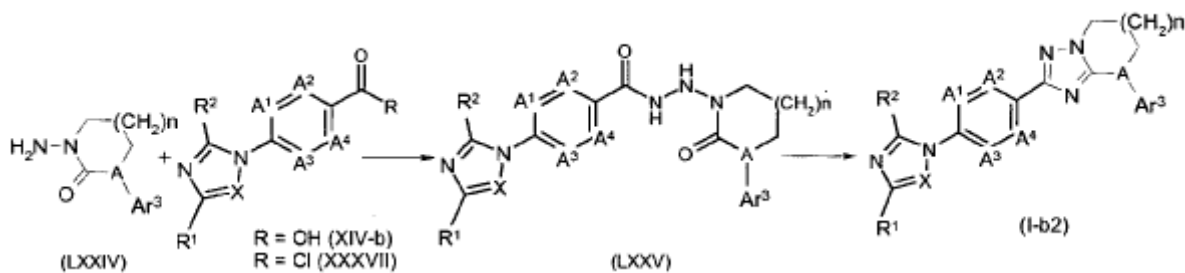


Esquema 44

5 Puede realizarse la reacción en el esquema 44 en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, imidazol, Et<sub>3</sub>N o NaOAc y en un disolvente tal como MeOH, EtOH, *n*-BuOH o dioxano. Agitación, temperaturas elevadas y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción, que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento en baño de aceite convencional.

10 Procedimiento experimental 45

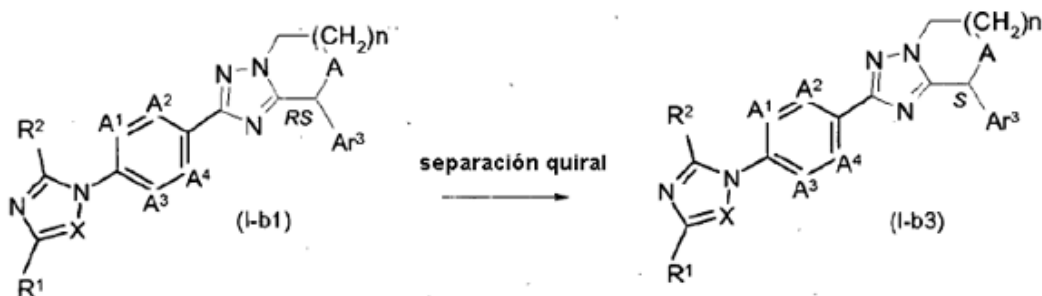
Alternativamente, puede prepararse un compuesto de fórmula (I-b2), mediante una reacción de formación de enlace amida entre un producto intermedio de fórmula (XIV-b) o (XXXVII) y un producto intermedio de fórmula (LXXIV) para dar un producto intermedio de fórmula (LXXV), seguido por tratamiento de (LXXV) con POCl<sub>3</sub> a temperaturas elevadas, que oscilan entre 80°C y reflujo, y posterior reacción en presencia de una fuente de amonio tal como NH<sub>4</sub>OAc en disolventes tales como AcOH. Para la última reacción, normalmente se usan temperaturas elevadas, por ejemplo 130-160°C, que puede llevarse a cabo en el microondas o mediante calentamiento en baño de aceite convencional.



Esquema 45

20 Procedimiento experimental 46

25 Puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en la que Het<sup>1</sup> está restringido a heterociclos de fórmula (a), en la que L<sup>a</sup>-R<sup>5a</sup> y R<sup>4a</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente tal como se muestra en el esquema 46, siendo n 1 ó 2, y siendo A un enlace directo, O o CR', siendo R' H o alquilo C<sub>1-4</sub>, en la que la estereoquímica del átomo de carbono indicado tiene la configuración S, y en la que todas las demás variables se definen como en los compuestos de fórmula (I), denominados en este caso compuestos de fórmula (I-b3), mediante separación quiral del compuesto racémico correspondiente de fórmula (I-b1), usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede usarse CFS preparativa, usando columnas quirales tales como Chiralpak Diacel OD o AD y fases móviles de CO<sub>2</sub>, combinado con CH<sub>3</sub>CN o MeOH con el 0,2% de 2-propilamina. Por supuesto, también pueden obtenerse los enantiómeros R correspondientes mediante este procedimiento. Se prefieren los enantiómeros S.



Esquema 46

35



Los productos intermedios de fórmula (VI), (VIII), (IX), (XIII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXII), (XXVI), (XXVIII), (XXXII), (XXXIV), (XXXVI), (XXXVIII), (XL), (XLII), (XLIV), (XLVII), (XLVIII), (L), (LII), (LVI), (LVII), (LIX), (LX), (LXI), (LXII), (LXIV), (LXVI), (LXXI), (LXXIII), (LXXIV) están disponibles comercialmente o pueden prepararlos fácilmente los expertos en la técnica.

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

10 Los productos intermedios de fórmula (X), (XII) o (XLV) y los compuestos de fórmula (I), cualquier subgrupo de los mismos, sales de adición, solvatos, y formas isoméricas estereoquímicas de los mismos pueden convertirse en productos intermedios y compuestos adicionales según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

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

### FARMACOLOGÍA

20 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 pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, LCT, DCL, 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 EA.

25 Los compuestos según la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en EA, LCT, DCL, 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.

30 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).

40 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 la 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.

50 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.

55 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.

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

65 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso

en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados de EA, LCT, DCL, 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.

5 En una realización, dicha enfermedad o estado es preferiblemente EA.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades.

10 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 dichas enfermedades.

15 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 tratamiento de enfermedades o estados mediados por  $\gamma$ -secretasa.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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 el ensayo usado en los ejemplos a continuación.

45 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.

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

55 Dichos usos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo y una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la modulación de la actividad  $\gamma$ -secretasa que da como resultado una disminución en la cantidad relativa de los péptidos A $\beta$ 42 producidos.

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

65 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades pueden determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería 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.

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.

Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir EA 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.

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 deben formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica 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 tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación 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 de dosificación 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, 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 de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación 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 de dosificación 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.

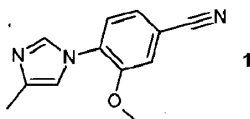
### Ejemplos

A continuación en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "*n*-BuOH" significa *N*-butanol; "MeCN" significa acetonitrilo; "THF" significa tetrahidrofurano; "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución; "disol." significa disolución; "sat." significa saturado; "ac." significa acuoso; "t.a." significa temperatura ambiente; "f.o." significa fase(s) orgánica(s); "AcOH" significa ácido acético; "RP" significa fase inversa; "NaBH(OAc)<sub>3</sub>" significa triacetoxiborohidruro de sodio; "CFS" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "min" significa minuto(s); "conc." significa concentrado; "h" significa hora(s); "c.s." significa cantidad suficiente; "D.I." significa diámetro interno; "KOAc" significa acetato de potasio; "NH<sub>4</sub>OAc" significa acetato de amonio; "NH<sub>4</sub>SCN" significa tiocianato de amonio; "Et<sub>2</sub>O" significa dietil éter; "DCE" significa 1,2-dicloroetano; "DMA" significa *N,N*-dimetilacetamida; "LiHMDS" significa hexametildisilazano de litio; "MeI" significa yoduro de metilo; "EtOAc" significa acetato de etilo; "NaOAc" significa acetato de sodio; "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina; "DIPEA" significa diisopropil-etilamina; "eq." significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa diisopropil éter; "DME" significa dimetoxietano; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "Pd(OAc)" significa acetato de paladio (II); "PdCl<sub>2</sub>(dppf)" significa [1,1'-bis(difenil-fosfino-*k*P)ferroceno]dicloropaladio (II); "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio; "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina]; "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina; "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" significa tris(dibencilidenacetona)dipaladio; "catalizador de Grubbs de segunda generación" significa dicloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-iliden)(tricitclohexilfosfina)bencilideno-rutenio; "reactivo de Tebbes" significa  $\mu$ -clorobis( $\eta^5$ -2,4-ciclopentadien-1-il)(dimetilaluminio)- $\eta^2$ -metileno-titanio; "periyodinano de Dess-Martin" significa 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1*H*)-ona; e "iPrOH" significa 2-propanol.

Con el fin de obtener las formas de sal de HCl de algunos de los compuestos finales, se usaron diversos procedimientos 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 se añadió gota a gota una disol. de HCl 6 N en iPrOH o una disol. de HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O. Se agitó la mezcla durante 10 min y se retiró el producto por filtración. Se retiró la sal de HCl a vacío.

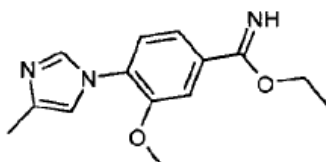
Se determinó la configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos usando dicroísmo circular vibracional (DCV). Puede Encontrarse una descripción del uso de DCV para la determinación de la configuración absoluta en Dyatkin A.B. *et. al*, Chirality, 14:215-219 (2002).

### A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

Ejemplo A1a) Preparación del producto intermedio 1.

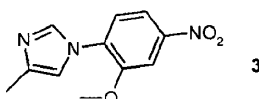
5

Se añadió  $K_2CO_3$  (112 g, 0,81 mol) a una disol. con agitación de 4-metilimidazol (66,0 g, 0,804 mol) en DMSO (600 ml). Se calentó la m.r. a  $120^\circ C$ . Posteriormente se añadió en porciones 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (60,0 g, 0,397 mol) (la temperatura de reacción interna aumentó hasta  $140^\circ C$ ). Se mantuvo la m.r. a  $120^\circ C$  durante 1 h, se enfrió y entonces se vertió sobre hielo-agua (3 l). Se agitó esta mezcla durante 30 min. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con  $H_2O$ . Se recrystalizó el sólido blanquecino en MeCN para proporcionar 30,0 g del producto intermedio 1. Se obtuvo un segundo lote de producto a partir de las aguas madre. Rendimiento: 12,3 g del producto intermedio 1 (rendimiento combinado; 49,9%).

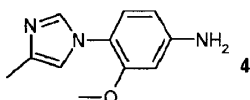
15 b) Preparación del producto intermedio 2 y 2a.

**2: sal de .2HCl**  
**2a: base libre**

Se enfrió una disol. con agitación del producto intermedio 1 (1,40 g, 6,57 mmol) en EtOH anhidro (1,4 ml) y  $Et_2O$  (28 ml) a  $0^\circ C$ . Se burbujé gas HCl a través del contenido durante 20 min, entonces se dejó que se agitara la m.r. resultante durante la noche a t.a. Se recogió el producto precipitado mediante filtración y se secó para dar la sal de HCl del producto deseado como un sólido blanquecino. Rendimiento: 1,72 g del producto intermedio 2 (78,9%). Se usó el producto intermedio tal cual en la siguiente etapa de reacción, o se convirtió en la base libre disolviéndolo en agua, basificando la disolución mediante la adición de  $Na_2CO_3$ , y extracción de la suspensión resultante con DCM. Se secó la fase orgánica ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto intermedio 2a (rendimiento cuantitativo).

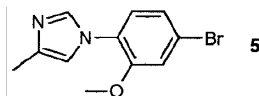
Ejemplo A230 a) Preparación del producto intermedio 3.

(NOTA: se llevó a cabo esta reacción en 4 lotes de 50 g de 2-fluoro-5-nitroanisol). Se preparó una mezcla de 2-fluoro-5-nitroanisol (200 g, 1,17 mol), 4-metil-1H-imidazol (143,9 g, 1,75 mol) y  $K_2CO_3$  (161,5 g, 1,17 mol) en DMSO (600 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de  $N_2$ . Se cerró el recipiente y se calentó la m.r. a  $125^\circ C$  durante 16 h. Se permitió que se enfriara el contenido y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió  $H_2O$  (c.s.) al residuo y se recogió el producto precipitado por filtración. Entonces se trituró este sólido con DIPE y se recogió por filtración para proporcionar un sólido marrón claro. Rendimiento: 215 g del producto intermedio 3 (78,9%).

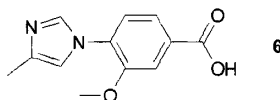
40 b) Preparación del producto intermedio 4

Se añadió el producto intermedio 3 (215 g) a una mezcla con agitación de Pd al 10%/C (10 g) y una disol. de tiofeno al 4% en MeOH (700 ml). Se calentó la m.r. resultante a  $50^\circ C$  bajo una atmósfera de  $H_2$ . Tras absorberse 3 eq. de  $H_2$ , se retiró 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 marrón claro. Rendimiento: 180 g del producto intermedio 4 (96,1%).

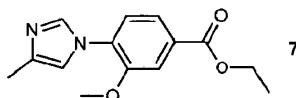
50

c) Preparación del producto intermedio 5

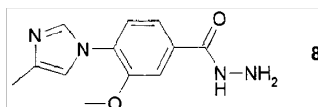
5 Se enfrió una disol. con agitación de  $\text{NaNO}_2$  (7,47 g, 108 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (160 ml) hasta  $10^\circ\text{C}$ . Se añadió una disol. del producto intermedio 4 (20,0 g, 98,4 mmol) en  $\text{AcOH}$  (200 ml) a una velocidad tal que la temperatura de la m.r. se mantuvo por debajo de  $10^\circ\text{C}$ . Tras completarse la adición, se agitó la m.r. resultante a t.a. durante 30 min. Se añadió esta disol., gota a gota, a una disol. con agitación de  $\text{CuBr}$  (28,2 g, 196,8 mmol) en  $\text{HBr}$  al 48% (200 ml) a t.a. Se agitó la m.r. resultante durante 1 h, entonces se diluyó con 1 l de hielo/ $\text{H}_2\text{O}$ . Se recogió el precipitado blanco resultante por filtración y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . (Se trataron las aguas madre tal como se describe a continuación). Entonces se suspende el sólido en  $\text{DCM}$ /disol. ac. sat. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se filtró la suspensión espesa resultante sobre Dicalite. Se lavó la f.o. del filtrado con  $\text{NH}_4\text{OH}$  diluido hasta la desaparición del color azul. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para dar un sólido marrón. Se basificaron las aguas madre con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido, entonces se extrajeron con  $\text{DCM}$ . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con  $\text{NH}_4\text{OH}$  diluido hasta la desaparición del color azul. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para dar un sólido marrón que se combinó con el sólido obtenido previamente. Rendimiento: 24,0 g del producto intermedio 5 (91,3%).

d) Preparación del producto intermedio 6

20 Se preparó una mezcla del producto intermedio 5 (24,0 g, 89,8 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (403 mg, 1,80 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,48 g, 3,59 mmol) en  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (300 ml/3 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se cerró el recipiente y se presurizó a 20 bar de  $\text{CO}$  (gas). Se calentó esta m.r. a  $150^\circ\text{C}$  durante 24 h. Se evaporó la m.r. enfriada a presión reducida, entonces se acidificó con disol. ac. de  $\text{AcOH}$  al 30%. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  y se evaporó la mezcla resultante hasta que se produjo la cristalización. Se recogieron los cristales de color marrón claro por filtración. Rendimiento: 18,1 g del producto intermedio 6 (86,7%).

e) Preparación del producto intermedio 7

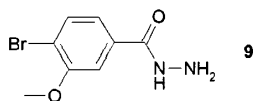
35 Se convirtió el producto intermedio 6 en la sal de  $\text{HCl}$  correspondiente mediante la adición de  $\text{HCl}$  en dioxano a una disol. con agitación del producto intermedio 6 (5,00 g, 21,5 mmol) en 1,4-dioxano. Se agitó la m.r. durante 30 min a t.a. y entonces se evaporó a presión reducida para proporcionar la sal de  $\text{HCl}$ . Se sometió a reflujo una disol. con agitación de esta sal en cloruro de oxalilo (5,47 g, 43,1 mmol),  $\text{DMF}$  (5 ml) y  $\text{DCM}$  (300 ml) durante 1 h (se requirió cloruro de oxalilo adicional (c.s.) y  $\text{DMF}$  (c.s.) para completar la reacción). Se evaporó la m.r. enfriada a presión reducida y se evaporó conjuntamente con tolueno. Se enfrió el sólido resultante sobre hielo, se añadió  $\text{EtOH}$  (200 ml) y se dejó la mezcla resultante con agitación durante la noche a t.a. Se evaporó la m.r. a presión reducida y se llevó el residuo resultante a  $\text{DCM}$ , entonces se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. Se secó el extracto orgánico ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{DCM}/\text{EtOH}$  de 98:2 a 92:8, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron y el material resultante cristalizó en  $\text{DIPE}$  proporcionando el producto deseado. Rendimiento: 5,00 g del producto intermedio 7 (89,2%).

f) Preparación del producto intermedio 8

50 Se hizo reaccionar una mezcla del producto intermedio 7 (6,35 g, 24,4 mmol) e hidrato de hidrazina (4,88 g, 97,6 mmol) en  $\text{EtOH}$  (40 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se cerró el recipiente y se calentó la m.r. a  $130^\circ\text{C}$  durante 32 h. Se evaporó la m.r. enfriada a presión reducida y se evaporó conjuntamente con xileno. Se cristalizó el residuo resultante en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se recogieron los cristales por filtración para proporcionar el producto deseado. Rendimiento: 5,97 g del producto intermedio 8 (99,4%).

## Ejemplo A3

## a) Preparación del producto intermedio 9

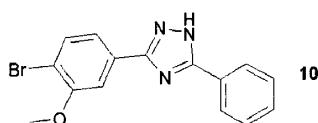


5

Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (11,0 g, 44,9 mmol) e hidrato de hidrazina (13,6 ml, 180 mmol) en EtOH (250 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se cerró el recipiente y se calentó la m.r. a 125°C durante 16 h. Se concentró la m.r. enfría a presión reducida y se recogió el producto precipitado por filtración para proporcionar el producto deseado como un sólido gris oscuro. Rendimiento: 6,18 g del producto intermedio 9 (56,2%).

10

## b) Preparación del producto intermedio 10



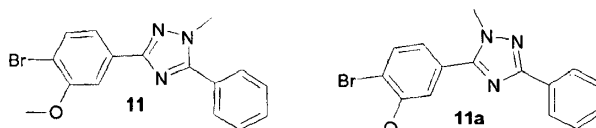
15

Se calentó una mezcla del producto intermedio 9 (1,23 g, 5,00 mmol), benzonitrilo (1,55 g, 15,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (345 mg, 2,50 mmol) en *n*-BuOH (15 ml) con irradiación de microondas a 150°C durante 3 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre EtOAc/H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y entonces se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a presión reducida proporcionaron el producto deseado. Rendimiento: 728 mg del producto intermedio 10 (44,1%).

20

## c) Preparación del producto intermedio 11 y producto intermedio 11a

25



Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 176 mg, 4,41 mmol) a una disol. con agitación, enfría con hielo de producto intermedio 10 (728 mg, 2,2 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Entonces se añadió MeI (206 µl, 3,31 mmol), seguido por DMF (15 ml). Se agitó la m.r. a 60°C durante 0,5 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de MeOH (20 ml), y entonces se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc/H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DCM, y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a presión reducida dieron un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100:0 a 90:10, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 0,45 g como mezcla de los productos intermedios 11 y 11a, que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

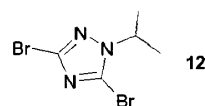
30

35

## Ejemplo A4

40

## a) Preparación del producto intermedio 12

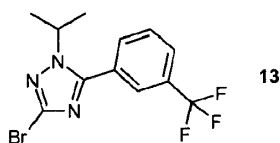


45

Se añadió NaH (5,29 g, 132 mmol) a una disol. con agitación de 3,5-dibromotriazol (20,0 g, 88,2 mmol) en DMF bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a t.a. Tras 30 min, se añadió lentamente 2-yodopropano (10,6 ml, 106 mmol) y se calentó la m.r. a 40°C durante 2-3 h. Se vertió cuidadosamente la mezcla sobre hielo/H<sub>2</sub>O (1 l) y se extrajo con DIPE. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (4 x 200 ml), con salmuera y entonces se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a presión reducida dieron un aceite amarillo. Rendimiento: 16,5 g del producto intermedio 12 (69,5%).

50

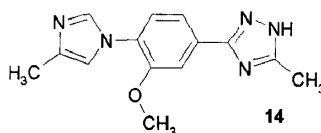
## b) Preparación del producto intermedio 13



- Se purgó una mezcla con agitación del producto intermedio 12 (5,00 g, 18,6 mmol), ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (2,94 g, 15,5 mmol) y  $K_2CO_3$  (6,42 g, 46,5 mmol) en MeCN/H<sub>2</sub>O (120 ml/40 ml) con N<sub>2</sub> durante 10 min.  
 5 Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,16 g, 1,55 mmol) y se selló el recipiente. Se agitó la m.r. durante la noche a 40°C. Entonces se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM/H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y entonces se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración dieron el material bruto como aceite marrón oscuro. Se purificó este material mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente, heptano/EtOAc de 90:10 a 50:50, elución en gradiente).  
 10 Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 1,59 g del producto intermedio 13 (30,7%).

#### Ejemplo A5

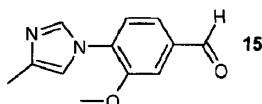
- 15 Preparación del producto intermedio 14



- Se calentó una mezcla del producto intermedio 8 (246 mg, 1 mmol),  $K_2CO_3$  (138 mg, 1 mmol) y CH<sub>3</sub>CN (410 mg, 10 mmol) en *n*-BuOH (15 ml) a 150°C en un tubo sellado durante 3 h. Se enfrió la m.r., y se repartió la mezcla entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se lavó la f.o. con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y entonces se concentró a presión reducida. Se trituro el residuo con DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 150 mg del producto intermedio 14 (56%).

#### Ejemplo A6

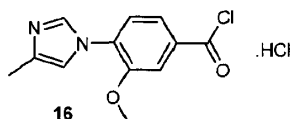
- 25 a) Preparación del producto intermedio 15



- 30 Se calentó una mezcla de  $K_2CO_3$  (16,8 g, 122 mmol), 4-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (10g, 65 mmol) y 4-metilimidazol (10,6 g, 129 mmol) en DMF (150 ml) a 80°C durante 3 días. Se permitió que la m.r. se enfriara, se retiraron los sólidos por filtración y se repartió el filtrado entre EtOAc y salmuera. Se separó la f.o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 99:1 a 96:4, elución en gradiente). Se evaporaron las fracciones de producto.  
 35 Rendimiento: 2,32 g del producto intermedio 15 (17%).

#### Ejemplo A7a

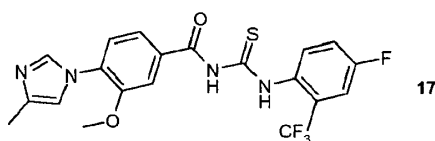
- 40 a) Preparación del producto intermedio 16



- Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (3,24 g, 12 mmol), cloruro de oxalilo (1,68 g, 13 mmol) y DMF (5 ml) en DCM (300 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Entonces se concentró la m.r., y se evaporó conjuntamente con tolueno. Se usó el residuo tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 3,5 g (cuantitativo) del producto intermedio 16.

- b) Preparación del producto intermedio 17

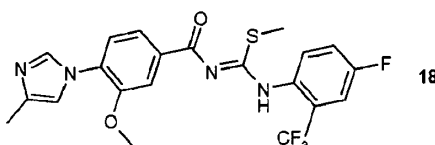




Se añadió el producto intermedio 16 (3,5 g, 12 mmol) a una mezcla con agitación de  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (1,06 g, 14 mmol) en acetona (300 ml). Se agitó la m.r. a t.a. y se añadió otra porción de  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (3,18 g, 42 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h y entonces se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota 4-fluoro-2-trifluorometil-anilina (2,18 g, 12 mmol) y entonces se agitó la m.r. durante la noche a t.a. Se vertió la m.r. sobre hielo y se añadió una disol. ac. sat. de

$\text{NaHCO}_3$  hasta pH básico (~8). Se retiró por filtración el precipitado resultante y se secó. Rendimiento: 3,59 g del producto intermedio 17 (65%).

10 c) Preparación del producto intermedio 18

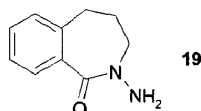


Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,1 g, 8 mmol) a una disol. con agitación del producto intermedio 17 (3,59 g, 7,9 mmol) en acetona (100 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 0,5 h, entonces se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,13 g, 7,9 mmol) y se agitó de nuevo la m.r. a t.a. durante 0,5 h. Se vertió la m.r. sobre hielo. Se retiró por filtración el precipitado resultante y se secó. Rendimiento: 3,7 g del producto intermedio 18 (aproximadamente el 100%).

Ejemplo A7b

20

Preparación del producto intermedio 19

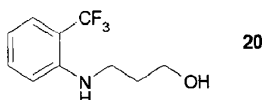


Se añadió  $\text{NaH}$  (al 60% en aceite mineral, 48 mg, 2,0 mmol) a una disol. de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-ona (161 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) y DMF (10 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 15 min, y entonces se añadió una disol. de ácido hidroxilamin-O-sulfónico (226 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) a t.a. Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y se repartió la mezcla entre THF y salmuera. Se secó la f.o. ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 440 mg de producto intermedio bruto 19.

Ejemplo A8

a) Preparación del producto intermedio 20

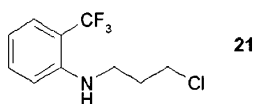
35



Se añadieron 3-bromo-1-propanol (12,9 g, 93 mmol), DIPEA (9,42 g, 93 mmol) y una cantidad catalítica de KI a una disol. de 2-trifluometil-anilina (15 g, 93 mmol) en isobutironitrilo (100 ml). Se calentó la m.r. a reflujo durante 16 h, entonces se enfrió, y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separó la f.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: heptanos/ $\text{EtOAc}$  de 80/20 a 20/80). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 11 g del producto intermedio 20 (54%).

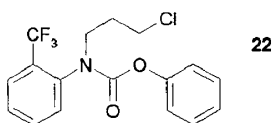
b) Preparación del producto intermedio 21

45



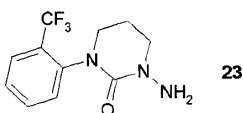
5 Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (22,3 ml, 306 mmol) a una disol. del producto intermedio 20 (11 g, 50 mmol) en tolueno (100 ml). Se calentó la m.r. a  $60^\circ\text{C}$  durante 5 h, entonces se enfrió y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repartió el residuo entre EtOAc (200 ml) y una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separó la f.o., se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. Se añadió heptano (100 ml) al filtrado y se filtró la mezcla sobre un lecho de gel de sílice (eluyente: heptanos/EtOAc 1/2). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 11 g del producto intermedio 21 (92%).

10 c) Preparación del producto intermedio 22



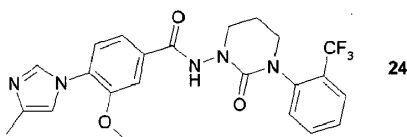
15 Se añadió cloroformiato de fenilo (7,9 g, 50 mmol) a una disol. del producto intermedio 21 (8 g, 33,7 mmol) en THF (160 ml). Se enfrió la m.r. hasta  $\sim 0^\circ\text{C}$  y entonces se añadió gota a gota piridina (8 g, 101 mmol). Se permitió que la m.r. se calentara hasta t.a., se agitó a t.a. durante 2 h y entonces se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se repartió la mezcla entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separó la f.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: heptanos/EtOAc de 90/10 a 33/67). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 12 g del producto intermedio 22 (82%; se usó el producto bruto tal cual en la siguiente etapa de reacción).

25 d) Preparación del producto intermedio 23



30 Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (20 ml, 415 mmol) a una disol. del producto intermedio 22 (12 g, aproximadamente 28 mmol) en iPrOH (100 ml). Se calentó la m.r. a temperatura de reflujo durante 16 h, se enfrió y entonces se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separó la f.o., se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 6,75 g del producto intermedio 23 (93%).

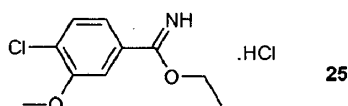
35 e) Preparación del producto intermedio 24



40 Se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (493 mg, 1,94 mmol) a una disol. del producto intermedio 23 (502 mg, 1,94 mmol), producto intermedio 6 (300 mg, 1,29 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (359  $\mu\text{l}$ , 2,58 mmol) en DMF (15 ml). Se agitó la m.r. durante la noche a t.a. y entonces se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se lavó la f.o. con salmuera, 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( $\text{NH}_3$ ) de 100/0 a 95/5). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 582 mg del producto intermedio 24.

45 Ejemplo A9

Preparación del producto intermedio 25



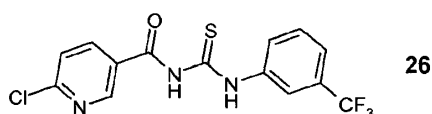
Se enfrió una disol. con agitación de 4-cloro-3-metoxi-benzonitrilo (0,9 g, 5,37 mmol) en EtOH anhidro (0,8 ml) y

Et<sub>2</sub>O (25 ml) a ~0°C. Se burbujeó gas HCl a través de la disol. durante 20 min y entonces se dejó la m.r. con

- 5 agitación durante la noche a t.a. Se recogió el producto precipitado por filtración y se secó para proporcionar la sal de HCl del producto deseado como un sólido blanquecino. Rendimiento: 807 mg del producto intermedio 25 (60%).

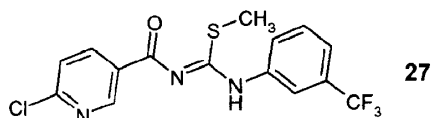
#### Ejemplo A10

- 10 a) Preparación del producto intermedio 26



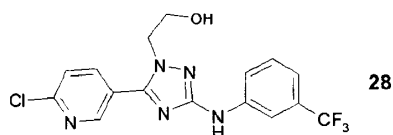
- 15 Se añadió clorhidrato de cloruro de 6-cloro-3-piridilcarbonilo (17 g, 80 mmol) a una mezcla con agitación de NH<sub>4</sub>SCN (6,64 g, 87,3 mmol) en acetona (150 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 0,5 h y entonces se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota 3-trifluorometil-anilina (9 ml, 72,7 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Posteriormente, se añadieron 2 porciones adicionales de 3-trifluorometil-anilina (2 x 2 ml) y se agitó la mezcla a t.a. Se añadió una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> seguido por H<sub>2</sub>O. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida para formar un precipitado que se recogió por filtración. Rendimiento: 12,8 g del
- 20 producto intermedio 26. Se concentró el filtrado adicionalmente y se recrystalizó el residuo en *i*PrOH para proporcionar otros 8,96 g del producto intermedio 26. (Rendimiento combinado del 76%).

- b) Preparación del producto intermedio 27



- 25 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 2,87 g, 71,7 mmol) a una disol. con agitación del producto intermedio 26 (21,5 g, 59,8 mmol) en THF (500 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 0,5 h, entonces se añadió MeI (8,5 g, 59,8 mmol) y se agitó de nuevo la m.r. a t.a. durante 3 h. Se extinguió la m.r. con H<sub>2</sub>O y se eliminó la THF a presión reducida. Se retiró por filtración el precipitado resultante y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se saturó el filtrado con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se combinó el residuo con el primer precipitado y recrystalizó en DIPE. Rendimiento: 16,6 g del producto intermedio 27 (74%).
- 30

- c) Preparación del producto intermedio 28

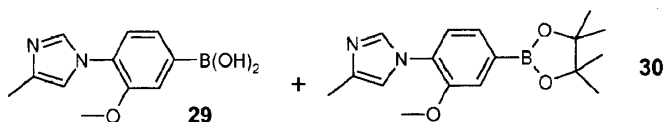


- 35 Se agitó una mezcla del producto intermedio 27 (5 g, 13,4 mmol), *N*-(2-hidroxi-etil)hidrazina (1,22 g, 16 mmol) en 2-metil-2-propanol (100 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió lentamente la m.r. hasta t.a. y se retiró por filtración el precipitado resultante y se secó. Rendimiento: 2,58 g del producto intermedio 28 (50%).
- 40

#### Ejemplo A11

- Preparación de los productos intermedios 29 y 30

45

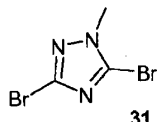


Se añadieron bis(pinacolato)diboro (481 mg, 1,89 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (281 mg, 0,344 mmol) y KOAc (507 mg, 5,17 mmol) a una disolución del producto intermedio 5 (460 mg, 1,72 mmol) en DMF (5 ml). Se calentó la m.r. a 120°C durante 30 min, y entonces se enfrió hasta t.a. Se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc y se filtró la mezcla resultante sobre tierra de diatomeas. Se separaron las fases y se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo bruto, principalmente una mezcla de productos intermedios 29 y 30 (660 mg) con producto intermedio 30 como componente principal, tal cual en las etapas de reacción posteriores.

#### Ejemplo A12

10

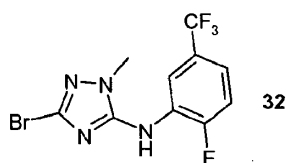
##### a) Preparación del producto intermedio 31



15 Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (182,5 g, 1322 mmol) a una disol. con agitación de 3,5-dibromotriazol (150 g, 661,2 mmol) en DMF (1 l) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a t.a. Se añadió gota a gota (lentamente) Mel (53,5 ml, 859,6 mmol). Se mantuvo la temperatura por debajo de 30°C con un baño de hielo. Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h y entonces se vertió cuidadosamente sobre hielo/H<sub>2</sub>O (5 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 l). Se concentraron las f.o. combinadas a presión reducida hasta sequedad completa. Se suspendió el residuo en H<sub>2</sub>O y se formó un precipitado cristalino

20 blanco, se retiró por filtración y se secó a vacío a 45°C. Rendimiento: 130 g del producto intermedio 31 (81,6%).

##### b) Preparación del producto intermedio 32



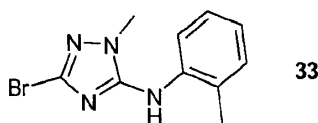
25

Se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 420 ml, 420 mmol) a una disol. enfriada (baño de hielo) de 3-amino-4-fluorobenzotrifluoruro (70 ml, 527,8 mmol) y producto intermedio 31 (50 g, 207,6 mmol) en THF seco (500 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 20 h. Se añadió lentamente una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la m.r. con DCM y se lavó la f.o. con salmuera, se secó (MSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se trituró la suspensión espesa resultante en heptano/DIPE y se formó un sólido, se retiró por filtración y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 55 g del producto intermedio 32 (78,1%).

30

#### Ejemplo A13

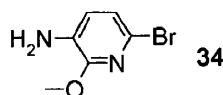
##### 35 Preparación del producto intermedio 33



40 Se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 421 ml, 421 mmol) a una disol. enfriada (baño de hielo) de 2-metilanilina (47,3 ml, 437 mmol) y producto intermedio 31 (52,6 g, 218,4 mmol) en THF seco (526 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se añadió lentamente una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la m.r. (DCM) y se lavó la f.o. con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Se trituró la suspensión espesa resultante en DIPE y se formó un sólido, se retiró por filtración y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 48 g del producto intermedio 33 (82,3%).

#### 45 Ejemplo A14

##### a) Preparación del producto intermedio 34

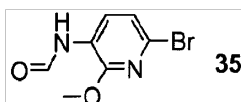


50

Se añadió en porciones metóxido de sodio (176,2 g, 3,26 mol) a una disol. de 3-amino-2,6-dibromopiridina (100 g, 939 mmol) en 1,4-dioxano (1 l) y se agitó la m.r. a reflujo durante 3 h. Tras enfriar, se vertió la m.r. sobre una disol.

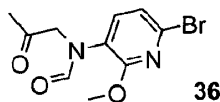
ac. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 l). Se añadieron  $\text{NH}_4\text{Cl}$  adicional (150 g) y  $\text{H}_2\text{O}$  (11) y se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (21) y se agitó la m.r. durante 30 min. Se separaron las fases y se diluyó la fase ac. con  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 l) y se extrajo adicionalmente con  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 x 0,5 l). Se trataron las f.o. combinadas con salmuera (2 x 0,5 l), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo negro. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (filtro de vidrio, eluyente DCM). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo sólido de color naranja-parduzco. Rendimiento: 67,2 g del producto intermedio 34 (78,3%).

b) Preparación del producto intermedio 35



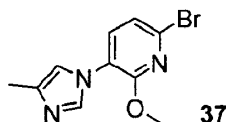
Se añadió gota a gota anhídrido acético (110 ml, 1,16 mol) a t.a. a ácido fórmico (170 ml) y se agitó esta disol. a t.a. durante 30 min. Entonces se añadió gota a gota una disol. del producto intermedio 34 (67,2 g, 308 mmol) en THF (300 ml) y se agitó la m.r. a 60°C durante 16 h. Tras enfriar, se vertió la m.r. sobre hielo/ $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 l) y se agitó esta suspensión resultante durante 30 min y entonces se retiró por filtración. Se obtuvo producto adicional mediante cristalización en el filtrado. Rendimiento: 65 g del producto intermedio 35 (91,3%).

c) Preparación del producto intermedio 36



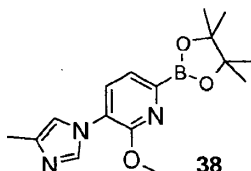
Se añadió gota a gota cloroacetona (55,9 ml, 701 mmol) a una suspensión con agitación mecánica del producto intermedio 36 (65 g, 281 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (135,6 g, 981 mmol) y KI (4,65 g, 28 mmol) en DMF (542 ml). Se agitó la m.r. durante 16 h a t.a. entonces se vertió sobre hielo/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 l) y se recogió el sólido blanquecino resultante por filtración y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 77,6 g del producto intermedio 36 (96,1%).

d) Preparación del producto intermedio 37



Se añadió en porciones el producto intermedio 36 (77,6 g, 270 mmol) a una disol. con agitación mecánica de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (105 g, 1,362 mol) en AcOH (500 ml). Se sometió a reflujo la m.r. durante 1 h, se enfrió y se vertió sobre hielo/ $\text{H}_2\text{O}$  (1 l), entonces se diluyó con tolueno (1 l). Se neutralizó esta mezcla mediante la adición de una disol. ac. de NaOH al 50% (590 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa adicionalmente con tolueno (4 x 0,3 l) y EtOAc (2x 0,5 l). Se secaron las f.o. combinadas, se filtraron y se concentraron a presión reducida. 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 eliminó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo blanquecino resultante en DIPE para proporcionar un sólido blanquecino que se filtró, se lavó con DIPE y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 40 g del producto intermedio 37 (55,2%).

e) Preparación del producto intermedio 38

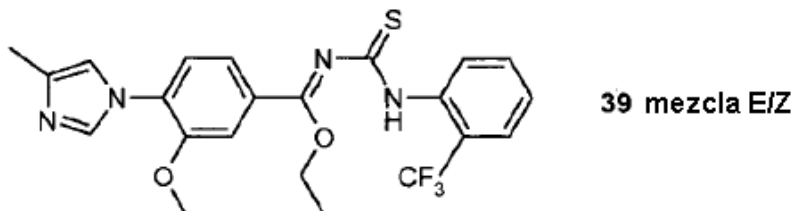


Se añadieron bis(pinacolato)diborano (27,8 g, 109,6 mmol), KOAc (23,1 g, 235 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (6,4 g, 7,8 mmol) a una disolución del producto intermedio 37 (21 g, 78,3 mmol) en DMSO (140 ml). Se agitó la m.r. a 90°C durante 2 h. Tras enfriar, se diluyó la m.r. con DCM. Se lavó la f.o. dos veces con  $\text{H}_2\text{O}$  y entonces se extrajo con 1000 ml de una disol. ac. de NaOH 1 N. Se acidificó la fase ac. con una disol. conc. de HCl (pH 6) y precipitó parte del producto y se retiró por filtración, se lavó y se secó a vacío. Se extrajo el resto del producto, en la fase ac., con DCM. Se secaron las f.o. combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cristalizó el residuo en DIPE, se filtró, se lavó con DIPE y se secó a vacío a 60°C para proporcionar un segundo lote del

producto. Se combinaron las 2 fracciones de producto. Rendimiento: 14,4 g del producto intermedio 38 (58%).

#### Ejemplo A15

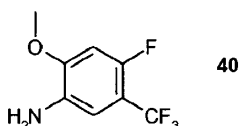
##### 5 Preparación del producto intermedio 39



10 Se añadió gota a gota 2-(trifluorometilfenil)isotiocianato (2,6 ml, 18,9 mmol) a una disol. del producto intermedio 2a (4,35 g, 16,8 mmol) en MeCN (44 ml). Se agitó la m.r. a 50°C durante 32 h y luego a t.a. durante 16 h. Se formó un precipitado que se filtró y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 5,1 g del producto intermedio 39 (65,5%; mezcla E/Z).

#### Ejemplo A16

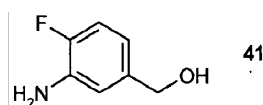
##### 15 Preparación del producto intermedio 40



20 Se calentó una suspensión de 2-bromo-4-fluoro-5-trifluorometilanilina (2,5 g, 9,7 mmol) y CuI (1,8 g, 9,7 mmol) en una disol. metanólica al 25% de NaOMe (11 ml, 48 mmol) con irradiación de microondas a 90°C durante 75 min. Se filtró la m.r. sobre tierra de diatomeas y se lavó con DCM. Se lavó el filtrado con una disol. ac. de NH<sub>4</sub>OH 1 M, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 0,52 g del producto intermedio 40 (25,7%).

#### Ejemplo A17

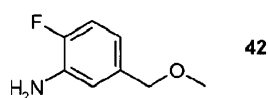
##### 30 a) Preparación del producto intermedio 41



Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (500 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

35 Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y alcohol 4-fluoro-3-nitrobencílico (5 g, 28 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. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 95:5). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido esponjoso. Rendimiento: 3,3 g del producto intermedio 41 (83,3%).

##### b) Preparación del producto intermedio 42

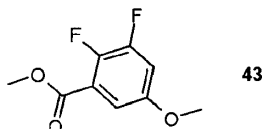


45 Se añadió en porciones NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,96 g, 24,2 mmol) a una disolución del producto intermedio 41 (3,1 g, 22 mmol) en THF (62 ml) a 0°C. Se agitó la m.r. a t.a. durante 10 min y se añadió gota a gota MeI (1,37 ml, 22 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 16 h. Se extinguió la mezcla con H<sub>2</sub>O y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre H<sub>2</sub>O y DCM. Se separó la f.o., se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a presión

reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50:50). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Rendimiento: 2,6 g del producto intermedio 42 (76,3%).

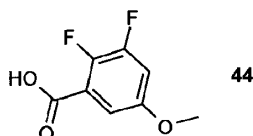
## 5 Ejemplo A18

### a) Preparación del producto intermedio 43



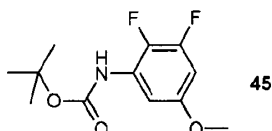
10 Se agitó una mezcla de ácido 2,3-difluoro-5-hidroxi-benzoico (10 g, 57,4 mmol), MeI (40,7 g, 287 mmol) y  $K_2CO_3$  (31,7 g, 230 mmol) en acetona (200 ml) a 65°C durante 16 h. Tras enfriar se filtró la m.r. sobre un filtro de vidrio y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la f.o. con  $H_2O$ , se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite marrón claro. Rendimiento: 11,4 g del producto intermedio 43 (98,2%).

### b) Preparación del producto intermedio 44



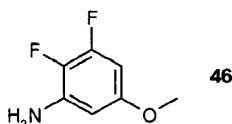
20 Se agitó una mezcla del producto intermedio 43 (11,4 g, 56,4 mmol) y LiOH (2,7 g, 112,8 mmol) en MeOH (90 ml) y  $H_2O$  (10 ml) a t.a. durante 16 h. Se eliminó MeOH a presión reducida y se añadió EtOAc (20 ml). Se aisló la fase ac. y se acidificó con una disol. ac. de HCl 6 N. Se extrajo el producto con EtOAc. Se secó la f.o. ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en heptano y se filtró. Rendimiento: 6,2 g del producto intermedio 44 (58,4%).

### c) Preparación del producto intermedio 45



30 Se añadieron  $Et_3N$  (2,9 g, 29 mmol) y t-BuOH (26 ml) a una disol. del producto intermedio 44 (5,2 g, 27,6 mmol) y azida de difenilfosforilo (8 g, 29 mmol) en 1,4-dioxano (78 ml) y se sometió a reflujo la m.r. durante 16 h. Se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con  $H_2O$ . Se secó la fase orgánica ( $MgSO_4$ ), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió DCM al residuo y se eliminó el material insoluble mediante filtración. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (filtro de vidrio; eluyente: heptano/DCM desde 20/80 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones más puras y se eliminó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 3,9 g del producto intermedio 45 (55,1%).

### d) Preparación del producto intermedio 46

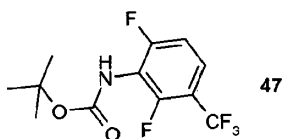


45 Se agitó una mezcla del producto intermedio 45 (4,5 g, 17,4 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml) en DCM (40 ml) a t.a. durante 16 h. Tras la evaporación se disolvió el residuo en una mezcla de  $H_2O$ /DCM y se basificó la fase de agua mediante la adición de  $Na_2CO_3$ . Se extrajo el producto con DCM. Se lavó la f.o. con  $H_2O$ , se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite marrón claro. Rendimiento: 2,5 g del producto intermedio 45 (90,3%).

## Ejemplo A19

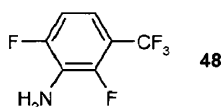
50

### a) Preparación del producto intermedio 47



5 Se añadieron Et<sub>3</sub>N (3,2 ml, 23 mmol) y t-BuOH (21 ml) a una disolución de ácido 2,6-difluoro-3-trifluorometilbenzoico (5 g, 22,1 mmol) y azida de difenilfosforilo (5 ml, 23 mmol) en 1,4-dioxano (62 ml) y se sometió a reflujo la m.r. durante 16 h. Se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM desde 40/60 hasta 60/40). Se recogieron las fracciones más puras y se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando un sólido blanco. Rendimiento: 4 g del producto intermedio 47 (60,8%).

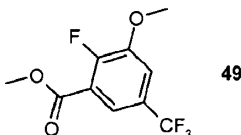
10 b) Preparación del producto intermedio 48



15 Se agitó una mezcla del producto intermedio 47 (4 g, 13,4 mmol) y ácido trifluoroacético (8 ml) en DCM (31 ml) a t.a. durante 16 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se llevó el aceite resultante a DCM, se lavó con una disol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el aceite resultante que solidificó dejándolo estar mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se aislaron las fracciones de producto y se evaporaron a presión reducida, proporcionando un aceite amarillo claro. Rendimiento: 4 g del producto intermedio 48 (71,6%).

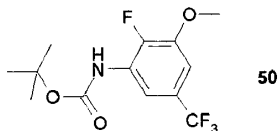
Ejemplo A20

25 a) Preparación del producto intermedio 49



30 Se añadió gota a gota LiHMDS (2,0 M en THF, 13,5 ml, 27 mmol) a una disolución de 4-fluoro-3-metoxibenzotrifluoruro (5 g, 25,7 mmol) en THF a -78°C. Se agitó la m.r. durante 5 min adicionales, tras lo cual se añadió CO<sub>2</sub> recién triturado. Se permitió que la mezcla se calentara hasta t.a. y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (100 ml). Se lavó la mezcla con una disol. de HCl 1 N y agua. Se extrajo la f.o. con una disol. de NaOH 0,2 N (3x). Se lavaron las fases ac. combinadas con Et<sub>2</sub>O, se acidificaron con una disol. ac. HCl 1 N. Se extrajo la fase ac. 3x con Et<sub>2</sub>O. Se lavaron las f.o. combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando un sólido blanco. Rendimiento: 4,1 g del producto intermedio 49 (67,3%).

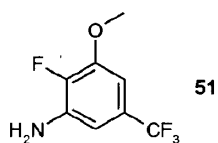
35 b) Preparación del producto intermedio 50



40 Se añadieron Et<sub>3</sub>N (2,5 ml, 18 mmol) y t-BuOH (16 ml) a una disolución del producto intermedio 49 (4,1 g, 17,2 mmol) y azida de difenilfosforilo (3,9 ml, 18 mmol) en 1,4-dioxano (49 ml) y se sometió a reflujo la m.r. durante 16 h. Se concentró la mezcla y se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM desde 80/20 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones más puras y se eliminó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 3,3 g del producto intermedio 50 (61,9%).

45 c) Preparación del producto intermedio 51



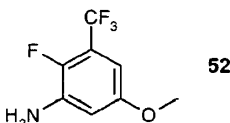


5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 50 (3,3 g, 10,7 mmol) y ácido trifluoroacético (6,1 ml) en DCM (25 ml) a t.a. durante 16 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se llevó el aceite resultante a DCM, se lavó con una disol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se evaporaron las fracciones de producto, proporcionando un aceite incoloro. Rendimiento: 1,6 g del producto intermedio 51 (71,7%).

#### Ejemplo A21

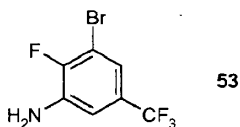
10

#### Preparación del producto intermedio 52



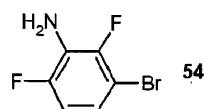
15 Se obtuvo el producto intermedio 52 mediante la misma secuencia de 3 reacciones tal como se describió en el ejemplo A20, pero partiendo de 4-fluoro-3-trifluorometilanol.

#### Ejemplo A22

20 Preparación del producto intermedio 53

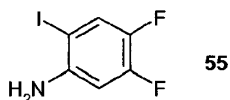
25 Se obtuvo el producto intermedio 53 mediante la misma secuencia de 3 reacciones tal como se describió en el ejemplo A20, pero partiendo de 3-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro.

#### Ejemplo A23

30 Preparación del producto intermedio 54

35 Se obtuvo el producto intermedio 54 mediante la misma secuencia de 3 reacciones tal como se describió en el ejemplo A20, pero partiendo de 1-bromo-2,4-difluorobenceno.

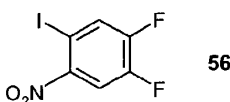
#### Ejemplo A24

a) Preparación del producto intermedio 55

40

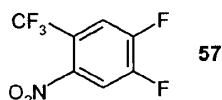
45 Se suspendió 3,4-difluoroanilina (5 ml, 50 mmol) en H<sub>2</sub>O (250 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (6,3 g, 75 mmol), seguido por yodo (16,5 g, 65,1 mmol). Se agitó la m.r. durante 30 min a t.a. y se vertió en una disol. ac. sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se extrajo la fase ac. con EtOAc y se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando el producto como un aceite oscuro. Rendimiento: 12,5 g del producto intermedio 55 (97,8%).

b) Preparación del producto intermedio 56



5 Se añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (9,6 g, 38,8 mmol) a una disolución del producto intermedio 55 (3,3 g, 12,9 mmol) en DCE (130 ml) (reacción exotérmica). Se agitó la m.r. durante 90 min a t.a. y entonces se vertió en una mezcla de H<sub>2</sub>O/DCM. Se añadió una disol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH 8. Se aisló la f.o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron, proporcionando el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,62 g del producto intermedio 56 (16,8%).

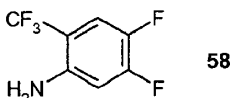
10 c) Preparación del producto intermedio 57



15 En un tubo sellado, se purgó una disol. del producto intermedio 56 (1,7 g, 6,1 mmol) en DMF (14 ml) con N<sub>2</sub> durante algunos min. Entonces se añadió CuI (1,2 g, 6,2 mmol), seguido por metil(fluorosulfonil)difluoroacetato (1,6 ml, 12,3 mmol) y se calentó la m.r. a 100°C durante 3 h. Se filtró la m.r. sobre tierra de diatomeas. Al filtrado se le añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la f.o. con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron a presión reducida. Rendimiento: 1,35 g del producto intermedio 57 (82,2%).

20

d) Preparación del producto intermedio 58

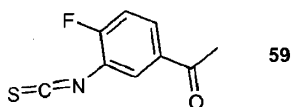


25 Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (500 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron una disol. de tiofeno al 0,4% en DIPE (1 ml) y producto intermedio 57 (1,35 g, 5 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto. Rendimiento: 0,93 g del producto intermedio 58 (82%).

30

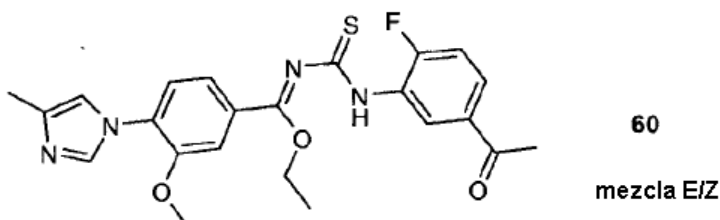
Ejemplo A25

35 a) Preparación del producto intermedio 59



40 Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 4-acetil-2-aminofluorobenceno (1,6 g, 10,1 mmol) en DCM (80 ml). Se añadió 1,1'-tiocarbonil-2,2'-piridona (2,7 g, 11,1 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 16 h. Se lavó la m.r. dos veces con H<sub>2</sub>O y con una disol. ac. al 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM desde 50/50 hasta 0/100). Se recogieron las mejores fracciones y se concentraron a vacío para dar el producto como un líquido incoloro. Rendimiento: 1,67 g del producto intermedio 59 (84,4%).

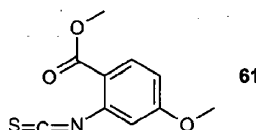
45 b) Preparación del producto intermedio 60



- Se añadió gota a gota producto intermedio 59 (2,2 g, 8,5 mmol) a una disol. del producto intermedio 2a (2,21 g, 8,55 mmol) en MeCN (15 ml). Se agitó la m.r. a 60°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y se trituró el residuo en DIPE/MeCN para proporcionar producto. Rendimiento: 2,4 g del producto intermedio 60 (38%; mezcla E/Z).

#### Ejemplo A26

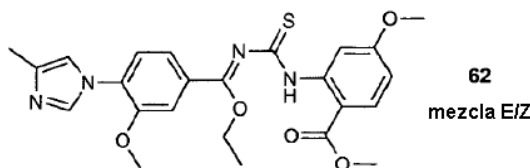
- 10 a) Preparación del producto intermedio 61



- 15 Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 2-amino-4-metoxibenzoato de metilo (1,1 g, 5,9 mmol) en DCM (80 ml). Se añadió 1,1'-tiocarbonil-2,2'-piridona (1,5 g, 6,5 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se lavó la m.r. dos veces con H<sub>2</sub>O y con una disol. ac. al 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM desde 50/50 hasta 0/100). Se recogieron las mejores fracciones y se concentraron a vacío para dar el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 1,05 g del producto intermedio 61 (79%).

20

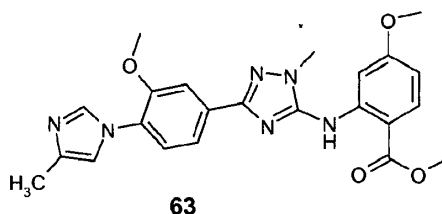
- b) Preparación del producto intermedio 62



- 25 Se añadió gota a gota el producto intermedio 61 (1,05 g, 4,5 mmol) a una disol. del producto intermedio 2a (1,17 g, 4,5 mmol) en MeCN (10 ml). Se agitó la m.r. a 60°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente para proporcionar producto. Rendimiento: 1,2 g del producto intermedio 62 (42%).

30

- c) Preparación del producto intermedio 63



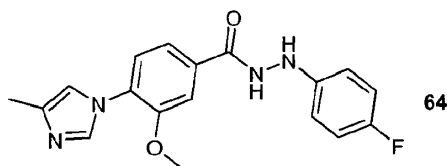
- 35 Se añadió metilhidrazina (0,10 ml, 1,9 mmol) a una disolución del producto intermedio 62 (1,2 g, 1,9 mmol) en MeOH (30 ml). Se agitó la m.r. a 50°C durante 40 min. Tras enfriar, se concentró la m.r. a vacío. Se trituró el residuo con DIPE. Precipitó la impureza principal y se retiró por filtración. Se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante 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 eliminó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 0,12 g del producto intermedio 63 (13,7%).

40

#### Ejemplo A27

- Preparación del producto intermedio 64

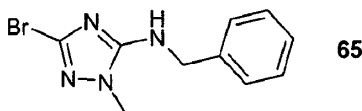
45



Se añadieron en primer lugar DIPEA (11,8 ml, 68,9 mmol) y luego cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (6,6 g, 25,8 mmol) a una disolución enfriada (baño de hielo) del producto intermedio 6 (4 g, 17,2 mmol) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (4,0 g, 24,0 mmol) en DCM (42 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se añadió H<sub>2</sub>O y se separó la f.o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se trituró el producto en DIPE, se retiró por filtración y se secó al aire. Rendimiento: 1,1 g del producto intermedio 64 (18,7%).

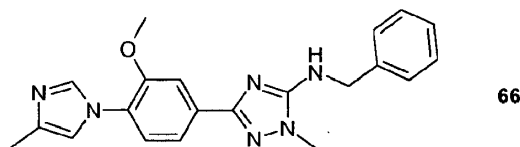
#### Ejemplo A28

##### a) Preparación del producto intermedio 65



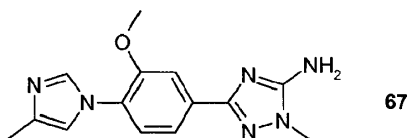
Se calentó una mezcla del producto intermedio 31 (1 g, 4,1 mmol), bencilamina (0,45 ml, 4,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,15 g, 8,3 mmol) en DMF (0,5 ml) a 160°C con irradiación de microondas durante 1,5 h. Se vertió la m.r. en H<sub>2</sub>O. Se extrajo la capa de H<sub>2</sub>O con EtOAc y se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 0,7 g del producto intermedio 65 (63,1%).

##### b) Preparación del producto intermedio 66



Se purgó una mezcla del producto intermedio 65 (1,5 g, 5,6 mmol), producto intermedio bruto 29 y 30 (2,29 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g, 16,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (6 ml) y DME (10 ml) con N<sub>2</sub> durante 5 min. Entonces se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,52 g, 0,5 mmol) y se calentó la m.r. a 100°C durante 16 h. Tras enfriar, se eliminó H<sub>2</sub>O a presión reducida y se diluyó la m.r. con DCM. Se lavó la f.o. con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP (RP Vydac Denali C18-10 μm, 250 g, 5 cm). Fase móvil (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua, MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas y se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 1,02 g del producto intermedio 66 (48,5%).

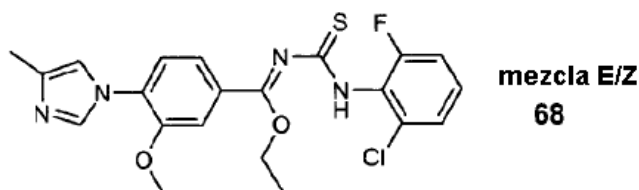
##### c) Preparación del producto intermedio 67



Se añadió MeOH (100 ml) a Pd/C al 10% (200 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadió el producto intermedio 66 (0,8 g, 2,1 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. Se evaporó el filtrado y se trituró el residuo con CH<sub>3</sub>CN y se filtró. Rendimiento: 0,4 g del producto intermedio 67 (65,8%).

#### Ejemplo A29

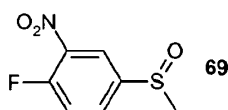
##### Preparación del producto intermedio 68



5 Se añadió gota a gota (2-cloro-6-fluorofenil)isotiocianato (0,46 g, 3,0 mmol) a una disol. del producto intermedio 2a (0,78 g, 3,0 mmol) en MeCN (8 ml). Se agitó la m.r. a 50°C durante 3 h y luego a t.a. durante 16 h. Se formó un precipitado que se filtró y se secó a vacío a 60°C. Rendimiento: 0,46 g del producto intermedio 68 (34,2%; mezcla E/Z).

### Ejemplo A30

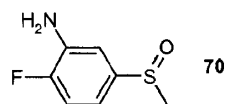
10 a) Preparación del producto intermedio 69



15 Se añadió 4-fluorofenilmetilsulfóxido ([658-14-0], 3 g, 19 mmol) a una disol. ac. de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 M a 5°C. Entonces se añadió en porciones nitrato de sodio (1,6 g, 19 mmol) a la misma temperatura y se agitó la m.r. a t.a. durante la noche. Se vertió la m.r. en H<sub>2</sub>O y se extrajo el producto con DCM. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/EtOAc desde 100/0 hasta 40/60). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron a presión reducida. Rendimiento: 2,34 g del producto intermedio 69 (60%).

20

b) Preparación del producto intermedio 70

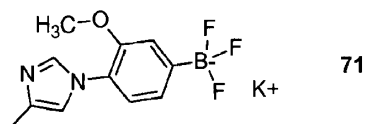


25 Se añadió MeOH (45 ml) a Pd/C al 10% (120 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadió producto intermedio 69 (2,3 g, 11,5 mmol). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 3 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc desde 95/5 hasta 25/75). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron a presión reducida. Rendimiento: 0,79 g del producto intermedio 70 (40%).

30

### Ejemplo A31

Preparación del producto intermedio 71

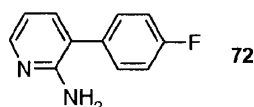


35

40 Se disolvió una mezcla en bruto de los productos intermedios 29 y 30 (22 g, aproximadamente 70 mmol), en acetona (150 ml) y se añadió una disol. ac. 4,5 M de KHF<sub>2</sub> (155,6 ml, 700 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se recogió el precipitado marrón resultante por filtración y se trituró repetidamente (4x) con acetona, para proporcionar un sólido blanco, que se secó a vacío. Rendimiento: 20 g del producto intermedio 71 (97%).

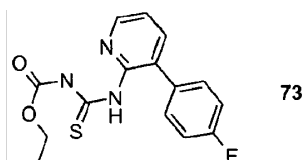
### Ejemplo A32

45 a) Preparación del producto intermedio 72



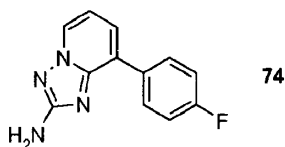
Se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (1,21 g, 8,7 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,42 g, 0,36 mmol) a una disolución de 2-amino-3-bromopiridina (1,25 g, 7,20 mmol) en DMF (10 ml), agua (4 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 g, 21,70 mmol). Se agitó la m.r. y se calentó a 160°C durante 30 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. 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 1,20 g del producto intermedio 72 (88%).

b) Preparación del producto intermedio 73



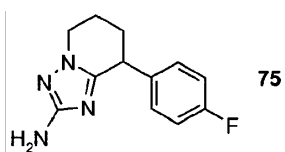
Se añadió gota a gota isotiocianato de etoxicarbonilo (1,92 g, 15 mmol) a t.a. a una mezcla del producto intermedio 72 (2,4 g, 13 mmol) en dioxano (125 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 6 h. Entonces se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se trituró el sólido resultante en DIPE, se filtró y se secó a vacío, proporcionando 2,9 g del producto intermedio 73 (71%).

c) Preparación del producto intermedio 74



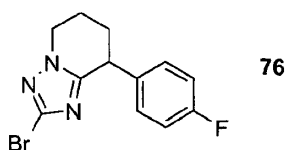
Se añadió gota a gota DIPEA (3,4 g, 26 mmol) a t.a. a una mezcla con agitación de clorhidrato de hidroxilamina (3,05 g, 44 mmol) en MeOH (100 ml) y EtOH (10 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Posteriormente, se añadió en porciones el producto intermedio 73 (2,80 g, 8,8 mmol) y se agitó la m.r. a reflujo durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se evaporó. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la disolución con salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron 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 1,4 g del producto intermedio 74 (70%).

d) Preparación del producto intermedio 75



Se añadió MeOH (100 ml) a Pt/C al 5% (200 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió una mezcla del producto intermedio 74 (1,20 g, 5,26 mmol) en HCl/iPrOH (6 N; c.s.). Se agitó la m.r. a 25°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 2 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se suspendió el residuo en DIPE, se filtró y se secó, proporcionando 1,1 g del producto intermedio 75 (78%).

e) Preparación del producto intermedio 76

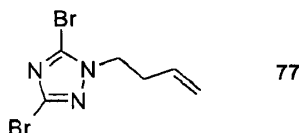


Se añadió una disolución del producto intermedio 75 (830 mg, 3,57 mmol) en AcOH (7,2 ml) a una mezcla de NaNO<sub>2</sub> (277 mg, 4,13 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (5,5 ml) a 10°C. Se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Posteriormente, se añadió gota a gota la m.r. a una disolución de CuBr (1,05 g, 7,34 mmol) en HBr al 48% (7,2 ml). Se agitó esta mezcla a t.a. durante 1 h y entonces se añadió cuidadosamente a una disolución ac. sat. con agitación de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se secaron las fases

orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron 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 570 mg del producto intermedio 76 (54%).

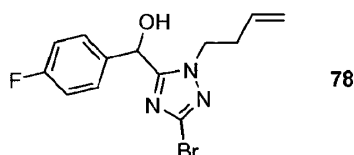
5 Ejemplo A33 (Método alternativo para la preparación del producto intermedio 76)

a) Preparación del producto intermedio 77



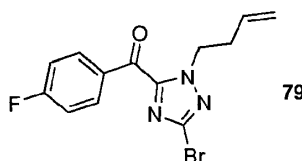
10 A una disolución de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (5,00 g, 22 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) se le añadieron 4-bromo-1-buteno (3,27 g, 24 mmol) y DIPEA (4,00 ml, 24 mmol), entonces se calentó la disolución resultante a  $90^\circ\text{C}$  durante 3 h. Entonces se enfrió la m.r. y se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  seguido por salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM desde 100/0 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 5,55 g del producto intermedio 77 (89%).

20 b) Preparación del producto intermedio 78



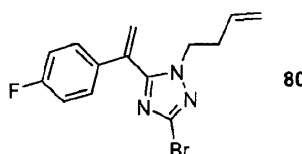
25 A una disolución del producto intermedio 77 (4,50 g, 16 mmol) en THF (285 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió *n*-butil-litio (6,41 ml, 16 mmol, 2,5 M en hexanos). Se agitó la m.r. durante 20 min. a  $-78^\circ\text{C}$ . Posteriormente, se añadió 4-fluorobenzaldehído (1,99 g, 16 mmol) en THF (56 ml) y entonces se agitó la disolución a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 min. Se extinguió la m.r. mediante la adición de una disolución ac. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml). Se permitió que la reacción se calentara hasta t.a. y entonces se diluyó mediante la adición de EtOAc (200 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 100 ml). 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( $\text{NH}_3$ ) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 4,20 g del producto intermedio 78 (80%).

35 c) Preparación del producto intermedio 79



40 A una disolución del producto intermedio 78 (2,00 g, 6,13 mmol) en DCM (200 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadieron piridina (0,74 ml, 9,20 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (2,73 g, 6,44 mmol). Se agitó la m.r. durante 1 h a  $0^\circ\text{C}$ . Entonces se diluyó la m.r. con DCM (200 ml) y se lavó con una disolución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 1,65 g del producto intermedio 79 (83%).

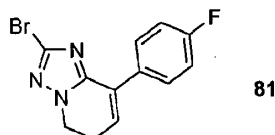
45 d) Preparación del producto intermedio 80



A una disolución del producto intermedio 79 (1,00 g, 3,09 mmol) en THF (50 ml) a t.a. se le añadió reactivo de

Tebbes (6,17 ml, 3,085 mmol). Entonces se agitó la m.r. durante 18 h. Se diluyó la m.r. mediante la adición de Et<sub>2</sub>O (400 ml) y se extinguió mediante la adición de una disolución ac. de NaOH (30,8 ml, 0,5 M). Se filtró la mezcla a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 660 mg del producto intermedio 80 (66%).

e) Preparación del producto intermedio 81



10

A una disolución del producto intermedio 80 (550 mg, 1,71 mmol) en DCE (55 ml) se le añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (145 mg, 0,17 mmol). Entonces se calentó la m.r. a 60°C durante 2 h y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 350 mg del producto intermedio 81 (69%).

15

f) Preparación del producto intermedio 76

A una disolución del producto intermedio 81 (250 mg, 0,85 mmol) en MeOH (55 ml) se le añadió borohidruro de sodio (322 mg, 8,50 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se concentró la m.r. a presión reducida. Entonces se disolvió el residuo en DCM y se lavó con una disolución ac. de HCl (0,5 M), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 220 mg del producto intermedio 76 (87%).

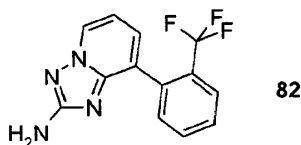
20

25

Ejemplo A34

a) Preparación del producto intermedio 82

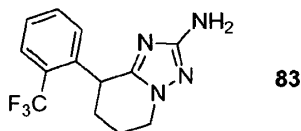
30



35

Se preparó el producto intermedio 82 partiendo de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y 2-amino-3-bromopiridina, según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A32.a, A32.b y A32.c.

b) Preparación del producto intermedio 83

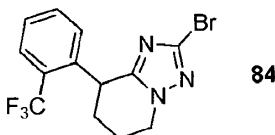


40

Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (aproximadamente 2 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron producto intermedio 82 (5,0 g, 18 mmol) y una mezcla de HCl/isopropanol (6 N) (3 ml, 18 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 2 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 una disol. ac. de NH<sub>4</sub>OH. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Rendimiento: 3,5 g del producto intermedio 83 (69%), que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

45

c) Preparación del producto intermedio 84



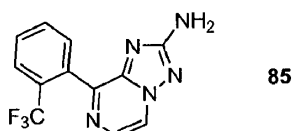
50



Se añadió gota a gota una disolución de  $\text{NaNO}_2$  (538 mg, 7,8 mmol) en agua (30 ml) a lo largo de 45 min a una disolución del producto intermedio 83 (1,1 g, 3,9 mmol) en una disolución ac. de HBr al 40% (30 ml) enfriada hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se permitió que la mezcla se calentara hasta t.a., se agitó durante 15 min y entonces se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ . Posteriormente, se añadió en porciones CuBr (1,13 g, 7,8 mmol) y se agitó la m.r. durante 15 min a  $0^\circ\text{C}$ , 15 min a t.a., y 30 min a  $0^\circ\text{C}$ . Se diluyó la m.r. con EtOAc y entonces se basificó con una disol. ac. de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Se separó la f.o., se secó sobre ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/EtOAc desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,1 g del producto intermedio 84 (81%).

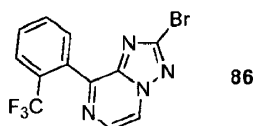
#### 10 Ejemplo A35

##### a) Preparación del producto intermedio 85



Se preparó el producto intermedio 85 partiendo de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico y 2-amino-3-cloropirazina según la preparación en 3 etapas descrito en el ejemplo A32.a, A32.b y A32.c.

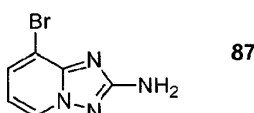
##### 20 b) Preparación del producto intermedio 86



Se añadieron nitrito de isoamilo (4,2 g, 35,8 mmol) y CuBr (5,14 g, 35,8 mmol) a una mezcla del producto intermedio 85 (5,0g, 17,9 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (120 ml) a t.a. Se agitó la m.r. a reflujo durante 1 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución ac. de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 2,5 g del producto intermedio 86 (41%).

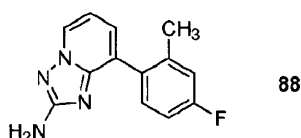
#### 30 Ejemplo A36

##### a) Preparación del producto intermedio 87



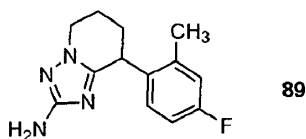
Se preparó el producto intermedio 87 partiendo de 2-amino-3-bromopiridina según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A32.b y A32.c.

##### 40 b) Preparación del producto intermedio 88



Se añadieron ácido 4-fluoro-2-metil-fenilborónico (1,74 g, 11,3 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,08 g, 0,94 mmol) a una disolución del producto intermedio 87 (2,0 g, 9,4 mmol) en dioxano (10 ml). A esta mezcla, se le añadió una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), y se agitó la mezcla resultante y se calentó a  $150^\circ\text{C}$  durante 10 min con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 1,2 g del producto intermedio 88 (53%).

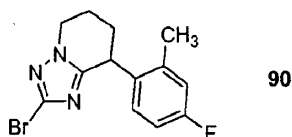
##### 50 c) Preparación del producto intermedio 89



Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C al 10% (aproximadamente 1 g) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, se añadieron producto intermedio 88 (1,10 g, 4,54 mmol) y una mezcla de HCl/isopropanol (6 N) (1,51 ml, 9,1 mmol).  
 5 Se agitó la m.r. a 50°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 2 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, proporcionando 900 mg del producto intermedio 89 (80%).

d) Preparación del producto intermedio 90

10

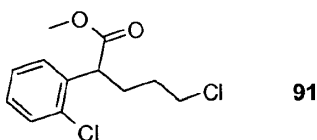


Se añadió gota a gota una disolución de NaNO<sub>2</sub> (919 mg, 13,3 mmol) en agua (50 ml) a lo largo de 45 min a una disolución del producto intermedio 89 (1,64 g, 6,66 mmol) en una disol. ac. de HBr al 40% (50 ml) se enfrió hasta 0°C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta t.a., se agitó a t.a. durante 15 min y entonces se enfrió hasta 0°C.  
 15 Se añadió en porciones CuBr (1,92 g, 13,3 mmol) y se agitó la m.r. durante 60 min a 0°C. Se diluyó la m.r. con EtOAc y entonces se basificó cuidadosamente con una disol. ac. de NH<sub>4</sub>OH. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x) y se lavó la f.o. combinada con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. 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 concentraron a vacío, proporcionando 1,45 g del producto intermedio 90 (70%).

20

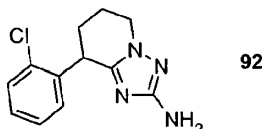
Ejemplo A37

25 a) Preparación del producto intermedio 91



Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral; 2,0 g, 49 mmol) a una disolución de 2-clorofenilacetato de metilo (8,3 g, 45 mmol) en DMF (120 ml) a 0°C. Se agitó la m.r. a 0°C durante 10 min y durante 30 min a t.a. Entonces se enfrió la m.r. de nuevo hasta 0°C y se añadió gota a gota 1-cloro-3-yodopropano (5,1 ml, 48,1 mmol) con agitación. Se agitó la m.r. a t.a. durante 20 h. Entonces se añadió cuidadosamente H<sub>2</sub>O seguido por Et<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y entonces se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto intermedio 91 (8,75 g, 75%) que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.  
 30  
 35

b) Preparación del producto intermedio 92

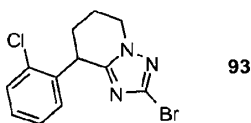


40

Se añadió bicarbonato de aminoguanidina (15,4 g, 113 mmol) a una disol. del producto intermedio 91 (7,4 g, 28,3 mmol) en iPrOH (130 ml). Se calentó la m.r. en un recipiente sellado durante 48 h a 145°C. Entonces se enfrió la m.r. hasta t.a., se retiró el sólido por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con una disol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró 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 1,5 g del producto intermedio 92 (21%).  
 45

c) Preparación del producto intermedio 93

50

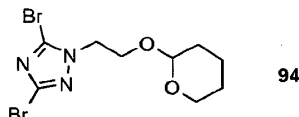


Se preparó el producto intermedio 93 a partir del producto intermedio 92 según el procedimiento descrito en el ejemplo A34.c

5

#### Ejemplo A38

##### a) Preparación del producto intermedio 94

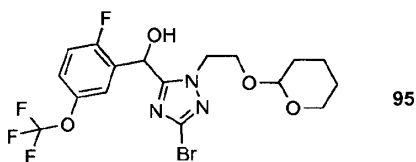


10

Se añadieron 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran (5,07 g, 24,24 mmol) y DIPEA (4,00 ml, 24,24 mmol) a una disol. de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (5,00 g, 22,04 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml). Se calentó la disol. a 90°C durante 3 h. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se diluyó con EtOAc (100 ml). Entonces se lavó la disol. resultante con una disolución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. 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 concentraron a vacío, proporcionando 6,00 g del producto intermedio 94 (77%).

15

##### b) Preparación del producto intermedio 95

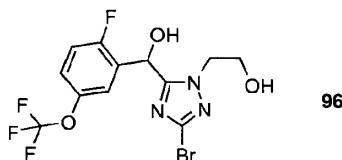


25

Se añadió *n*-butilo litio (5,63 ml, 14,1 mmol, 2,5 M en hexanos) a una disol. del producto intermedio 94 (5,00 g, 14,1 mmol) en THF (250 ml) a -78°C. Se agitó la disol. durante 20 min a -78°C tras lo cual se añadió una disol. de 2-(fluoro-5-trifluorometoxi-benzaldehído) (2,93 g, 14,1 mmol) en THF (50 ml). Entonces se agitó la disol. a -78°C durante 20 min y se extinguió mediante la adición de una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Entonces se permitió que la disol. se calentara hasta t.a., se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 100 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna 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 concentraron a vacío, proporcionando 3,00 g del producto intermedio 95 (44%).

30

##### c) Preparación del producto intermedio 96



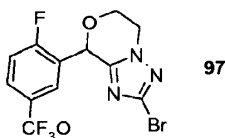
35

Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (213 mg, 1,24 mmol) a una disol. del producto intermedio 95 (3,00 g, 6,19 mmol) en MeOH (150 ml) a t.a. Se agitó la disol. resultante durante 2 h. Entonces se concentró la m.r. a vacío y se disolvió el residuo en DCM (100 ml), se lavó con una disolución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 2,48 g del producto intermedio 96 (99%).

40

##### d) Preparación del producto intermedio 97

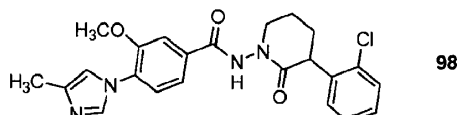
45



Se añadió ácido p-toluenosulfónico (1,28 g, 6,75 mmol) a una disolución del producto intermedio 96 (2,70 g, 6,75 mmol) en xileno (500 ml). Se sometió a reflujo la disol. resultante durante 25 h usando un aparato de Dean-Stark. Entonces se lavó la disol. con una disol. ac. de NaOH 1 M y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,50 g del producto intermedio 97 (58%).

#### Ejemplo A39

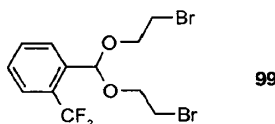
##### Preparación del producto intermedio 98



Se añadieron DIPEA (2,23 g, 17,2 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (1,65 g, 6,5 mmol) a una disol. enfriada (0°C) de producto intermedio 6 (1,0 g, 4,31 mmol) y 1-amino-3-(2-clorofenil)piperidin-2-ona (1,4 g, 6,03 mmol) en DMF (40 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante la noche y entonces se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo adicionalmente mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18-10 μm, 250 g, 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 de 544 mg del producto intermedio 98 (29%).

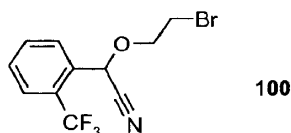
#### Ejemplo A40

##### a) Preparación del producto intermedio 99



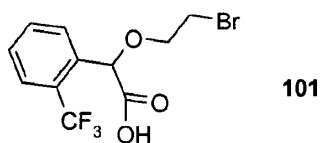
Se añadió bromo-etanol (17,94 g, 143,6 mmol) a una disol. de 2-(trifluorometil)-benzaldehído (5,00 g, 28,7 mmol) en tolueno (107 ml). Se calentó esta disolución durante 120 h en un aparato de Dean-Stark a reflujo. Posteriormente, se enfrió la disolución hasta t.a. y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (100 ml) y se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM, desde 100/0 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 8,10 g del producto intermedio 99 (70%).

##### b) Preparación del producto intermedio 100



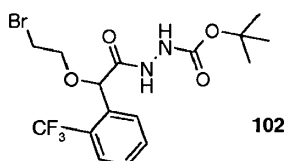
Se añadieron cianuro de trimetilsililo (3,96 g, 39,9 mmol) y tetracianoetileno (0,51 g, 3,99 mmol) a una disol. del producto intermedio 99 (8,10 g, 19,95 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml). Se calentó la m.r. a reflujo en un tubo sellado durante 4 h, tras lo cual se enfrió hasta t.a. y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (100 ml) y se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: el 100% de DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 2,10 g del producto intermedio 100 (34%).

##### c) Preparación del producto intermedio 101



5 Se calentó una disolución del producto intermedio 100 (2,10 g, 6,82 mmol) en HCl ac. (5 M, 26 ml) a temperatura de reflujo durante 15 h. Posteriormente, se enfrió la mezcla hasta t.a., se basificó con NaOH (5 N) y se lavó con Et<sub>2</sub>O (2x 25 ml). Entonces se acidificó de nuevo la disol. ac. y se extrajo con EtOAc (2x 25 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Rendimiento: 1,40 g del producto intermedio 101 (63%).

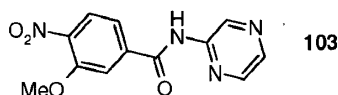
d) Preparación del producto intermedio 102



10 Se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (1,64 g, 6,42 mmol) a una disolución del producto intermedio 101 (1,40 g, 4,28 mmol) y terc-butylcarbazato (0,82 g, 5,99 mmol) en DCM (10 ml). Posteriormente, se añadió DIPEA (2,95 ml, 17,12 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 3 h, tras lo cual se diluyó la reacción mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), 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 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,30 g del producto intermedio 102 (69%).

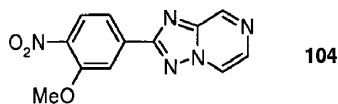
20 Ejemplo A41

a) Preparación del producto intermedio 103



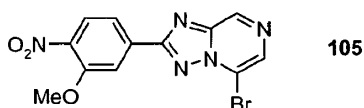
25 Se añadió piridina (2,24 ml) a una disolución de aminopirazina (1,76 g, 18,6 mmol) en DCM (10 ml). Posteriormente, se añadió cloruro de 3-metoxi-4-nitro-benzoilo (4,40 g, 20,4 mmol). Entonces se agitó la m.r. durante 2 h, tras lo cual se diluyó mediante la adición de DCM (10 ml) y se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 3,5 g del producto intermedio 103 (69%).

b) Preparación del producto intermedio 104



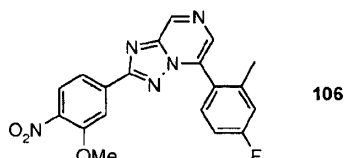
35 A una disolución del producto intermedio 103 (1,50 g, 5,47 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió PCl<sub>5</sub> (1,70 g, 8,20 mmol) y se calentó la disolución resultante usando irradiación de microondas a 150°C durante 30 min, tras lo cual se evaporó la m.r. Se disolvió el residuo resultante en THF (2 ml) y a esta disolución se le añadió hidroxilamina (6,7 ml, 109,4 mmol). Se calentó la disolución resultante usando irradiación de microondas a 90°C durante 2 min. Posteriormente, 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 y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en CH<sub>3</sub>CN (32 ml) y se añadió POCl<sub>3</sub> (2,26 g, 14,5 mmol). Se calentó la disolución resultante usando irradiación de microondas a 150°C durante 10 min, tras lo cual se diluyó mediante la adición de EtOAc (50 ml) y se lavó con una disolución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 1,10 g del producto intermedio 104 (76%).

50 c) Preparación del producto intermedio 105



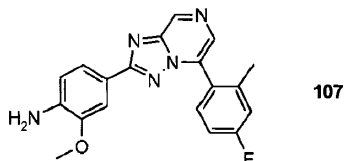
Se añadió bromo (0,25 ml, 4,87 mmol) a una disolución del producto intermedio 104 (1,10 g, 4,06 mmol) en EtOH (55 ml). Se agitó esta disolución a t.a. durante 24 h, tras lo cual se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó con una disol. ac. sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 0,41 g del producto intermedio 105 (29%).

10 d) Preparación del producto intermedio 106



Se añadieron ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (0,484 g, 3,14 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,33 g, 0,29 mmol) a una disol. del producto intermedio 105 (1,00 g, 2,87 mmol) en dioxano (4 ml) y una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (4 ml). Se calentó la disolución resultante usando irradiación de microondas a 150°C durante 10 min, tras lo cual se filtró la m.r. a través de tierra de diatomeas y se evaporó. 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 concentraron a vacío, proporcionando 0,5 g del producto intermedio 106 (52%).

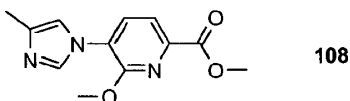
20 e) Preparación del producto intermedio 107



Se añadieron limaduras de hierro (0,40 g, 7,45 mmol) a una disol. del producto intermedio 106 (0,55 g, 1,45 mmol) en ácido acético (15 ml). Se calentó la disolución resultante a 80°C durante 15 min. Posteriormente, se filtró la m.r. a través de tierra de diatomeas y se lavó el sólido con EtOAc. Entonces se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró 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 concentraron a vacío, proporcionando 0,45 g del producto intermedio 107 (89%).

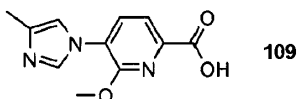
Ejemplo A42

35 a) Preparación del producto intermedio 108



Se añadieron 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,28 g, 0,69 mmol), KOAc (2,52 g, 25,74 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,078 g, 0,34 mmol) a una disol. del producto intermedio 37 (4,60 g, 17,16 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (10 ml). Se calentó la mezcla a 100°C bajo presión de CO de 50 atm durante 10 h. Posteriormente, se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en DCM (150 ml) y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>); se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante precipitación usando DIPE. Se recogió el sólido por filtración, proporcionando 2,34 g del producto intermedio 108 (34%).

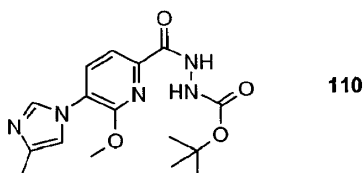
45 b) Preparación del producto intermedio 109



Se añadió LiOH (0,27 g, 11,20 mmol) a una disolución del producto intermedio 108 (2,31 g, 9,35 mmol) en THF (9 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml). Se agitó la mezcla durante 16 h a t.a. y entonces se evaporó para eliminar THF. Se neutralizó la fase ac. con una disol. ac. de HCl 1 N. Se recogió el precipitado por filtración. Rendimiento: 2,10 g del producto intermedio 109 (96%).

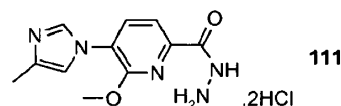
5

(c) Preparación del producto intermedio 110



10 Se añadieron carbazato de terc-butilo (0,10 g, 0,76 mmol) y clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,146 g; 0,76 mmol) a una disol. del producto intermedio 109 (0,17 g, 0,73 mmol) en DCM (10 ml). Se agitó la disolución resultante a t.a. durante 3 h. Entonces se añadieron más carbazato de terc-butilo (0,05 g) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,073 g). Se agitó la mezcla durante 20 h a t.a. Posteriormente se lavó con agua (10 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante  
15 cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron, proporcionando 0,125 g del producto intermedio 110 (50%).

(d) Preparación del producto intermedio 111



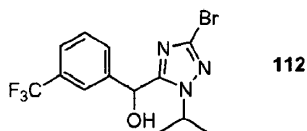
20

Se añadió HCl ac. (al 37%, 0,7 ml) a una disol. del producto intermedio 110 (0,13 g, 0,36 mmol) en MeOH (0,7 ml). Se agitó la disol. resultante a t.a. durante 30 min. Se diluyó la m.r. con DIPE y precipitó un sólido, que se recogió. Rendimiento: 0,11 g del producto intermedio 111 como una sal de HCl (96%;.2HCl).

25

Ejemplo A43

a) Preparación del producto intermedio 112

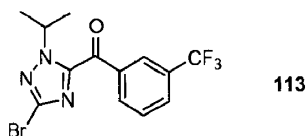


30

Se añadió una disol. 2,5 M de nBuLi en hexanos (14,9 ml, 37,2 mmol) a una disol. enfriada (-78°C) de producto intermedio 12 (10,0 g, 37,2 mmol) en THF (660 ml). Se agitó la m.r. a -78°C durante 15 min. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución de 3-trifluorobenzaldehído, (6,47 g, 37,2 mmol) en THF (132 ml). Se permitió que la m.r. se calentara hasta t.a. y entonces se extinguió mediante la adición de una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la mezcla con EtOAc, y se lavó la f.o. con una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 5,0 g del producto intermedio 112 (36%).

40

(b) Preparación del producto intermedio 113



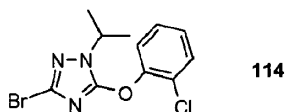
45

Se añadieron *N*-óxido de *N*-metil-morfolina (1,6 g, 13,7 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (241 mg, 0,69 mmol) a una disol. del producto intermedio 112 (5,0 g, 13,7 mmol) en DCM (103 ml). Se agitó la disolución durante 3 h a t.a. y entonces se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Rendimiento: 3,3 g del producto intermedio 113 (66%).

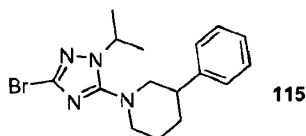
50

Ejemplo A44Preparación del producto intermedio 114

5

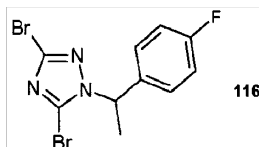


Se calentó una mezcla de 2-clorofenol (0,72 g, 5,6 mmol), producto intermedio 12 (1,5 g, 5,6 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,54 g, 11 mmol) en DMF (20 ml) a 160°C durante 45 min usando irradiación de microondas. Se enfrió la m.r., se vertió sobre  $H_2O$  y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se trituró el residuo en una disolución de DIPE/*n*-heptano. Se filtró el sólido resultante y se secó a vacío a 50°C, proporcionando 0,995 g del producto intermedio 114 (56%).

Ejemplo A4515 Preparación del producto intermedio 115

Se calentó una mezcla del producto intermedio 12 (3,34 g, 12,4 mmol), 3-fenil-piperidina (2,0 g, 12,4 mmol) y  $K_2CO_3$  (3,43 g, 24,8 mmol) en DMF (20 ml) a 160°C durante 1 h en un microondas. Se enfrió la m.r. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 1,4 g del producto intermedio 115 (32%).

25

Ejemplo A46(a) Preparación del producto intermedio 116

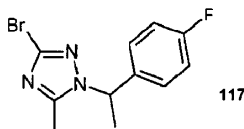
30

Se añadió NaH (2,59 g, 64,6 mmol) a una disol. con agitación de 3,5-dibromotriazol (9,78 g, 43,1 mmol) en DMF (122 ml) bajo atmósfera de  $N_2$  a t.a. Tras 30 min, se añadió lentamente 1-(1-bromoetil)-4-fluoro-benceno (15 g, 51,7 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 30 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados (salmuera) y se secaron ( $Na_2SO_4$ ). La filtración y la concentración a presión reducida proporcionaron un aceite amarillo, que solidificó en agua. Rendimiento: 7,8 g del producto intermedio 116 (52%).

35

(b) Preparación del producto intermedio 117

40

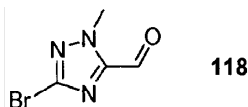


Se calentó una mezcla con agitación del producto intermedio 116 (3,0 g, 8,6 mmol), ácido metilborónico (669 mg, 11,7 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (0,99 g, 0,86 mmol) en una mezcla de dioxano (4 ml) y una disol. ac. sat. de  $NaHCO_3$  (4 ml), a 150°C durante 15 min con irradiación de microondas. Se filtró la mezcla enfriada sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado (presión reducida). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH( $NH_3$ ) desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 1,0 g del producto intermedio 117 (41%).

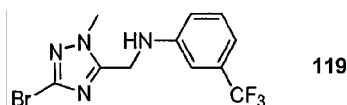
45

50 Ejemplo A47

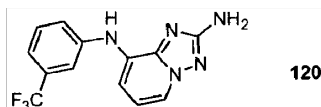


(a) Preparación del producto intermedio 118

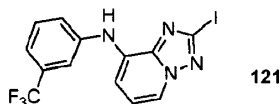
- 5 Se añadió una disol. 2,5 M de nBuLi en hexanos (16,6 ml, 41,5 mmol) a una disol. enfriada (-78°C) de producto intermedio 31 (10,0 g, 41,5 mmol) en THF (583 ml). Se agitó la m.r. durante 15 min a -78°C. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución de DMF (3,21 ml, 41,5 mmol) en THF (117 ml). Se permitió que la m.r. se calentara hasta t.a., y entonces se extinguió mediante la adición de una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó la f.o. con una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 7,0 g de producto intermedio bruto 118.

(b) Preparación del producto intermedio 119

- 15 Se añadió 3-trifluorometilanilina (1,7 g, 10,5 mmol) a una disol. del producto intermedio 118 (2,0 g, 5,2 mmol) en THF (74 ml) a 0°C y se agitó la disolución a 0°C durante 15 min. Entonces, se añadió en porciones NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,35 g, 15,8 mmol) y se permitió que se calentara la m.r. hasta t.a. y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó la f.o. con una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 0,45 g del producto intermedio 119 (usado tal cual en las siguientes etapas de reacción).

Ejemplo A48(a) Preparación del producto intermedio 120

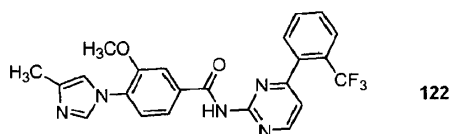
- 30 Se añadieron el producto intermedio 87 (1,0 g, 4,51 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (413 mg, 0,45 mmol), X-Phos (473 mg, 0,99 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,4 g, 13,5 mmol) a una disolución de 3-trifluorometilanilina (1,09 g, 6,76 mmol) en 2-metil-2-propanol (5 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se calentó la m.r. a 100°C durante 4 h. Entonces se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió agua y se filtró la mezcla sobre tierra de diatomeas, entonces se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron 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 recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Se solidificó el residuo en DIPE/iPrOH. Rendimiento: 0,68 g del producto intermedio 120 (51%).

(b) Preparación del producto intermedio 121

- 45 Se preparó el producto intermedio 121 a partir del producto intermedio 120 (0,68 g, 2,32 mmol) tal como se describe en el ejemplo A35.b, reemplazando CuBr por CuI. Rendimiento: 0,301 g del producto intermedio 121 (32%).

Ejemplo A49Preparación del producto intermedio 122

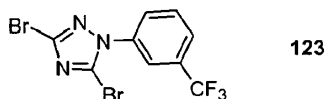
50



Se calentó una mezcla de la sal de HCl de producto intermedio 5 (4,38 g, 14,4 mmol), 4-[2-(trifluorometil)fenil]-2-pirimidinamina (3,8 g, 15,9 mmol), Et<sub>3</sub>N (2,92 g, 28,9 mmol), Xantphos (0,167 g, 0,29 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (65 mg, 0,29 mmol) en tolueno (40 ml) en un autoclave de acero inoxidable bajo una atmósfera de CO de 20 atm durante 18h a 110°C. Se permitió que se enfriara el contenido y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 0,98 g del producto intermedio 122 (15%).

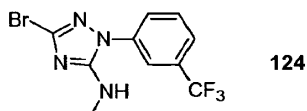
#### Ejemplo A50

##### (a) Preparación del producto intermedio 123



Se añadió una mezcla de Cu(OAc)<sub>2</sub> (7,97 g, 43,9 mmol) y piridina (5,2 g, 65,8 mmol) en tolueno (10 ml) a una mezcla de 3,5-dibromotriazol (9,95 g, 43,9 mmol), ácido 3-trifluorometilborónico (12,5 g, 65,8 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,98 g, 65,8 mmol) en tolueno (10 ml). Se agitó la m.r. a 70°C durante 16 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se lavó con una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/EtOAc desde 100/0 hasta 60/40). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 4,32 g de producto intermedio bruto 123 (27%).

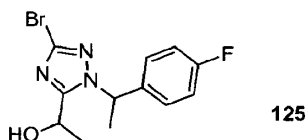
##### (b) Preparación del producto intermedio 124



Se calentó una mezcla del producto intermedio 123 (1,5 g, 4,0 mmol), metilamina (2 N en THF, 3 ml, 6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (838 mg, 6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) a 140°C durante 20 min en un microondas. Se enfrió la m.r. y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 75/25). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío, proporcionando 0,88 g del producto intermedio 124 (68%).

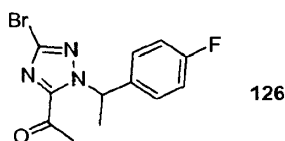
#### Ejemplo A51

##### (a) Preparación del producto intermedio 125



Se añadió una disol. 2,5 M de nBuLi en hexanos (9,17 ml, 22,9 mmol) a una disolución enfriada (-78°C) del producto intermedio 116 (8,0 g, 22,9 mmol) en THF (357 ml). Se agitó la m.r. a -78°C durante 15 min. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución enfriada (-78°C) de acetaldehído (1,29 ml, 22,9 mmol) en THF (50 ml). Se permitió que la m.r. se calentara hasta t.a., y entonces se extinguió mediante la adición de una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó la fase orgánica con una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 4,6 g del producto intermedio 125 (64%).

##### (b) Preparación del producto intermedio 126

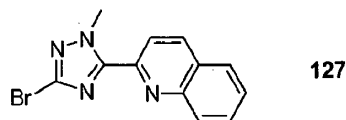


Se oxidó el producto intermedio 125 (4,6 g, 14,6 mmol) usando el procedimiento descrito en el ejemplo A43.b.

Rendimiento: 4,3 g del producto intermedio 126 (94%).

### Ejemplo A52

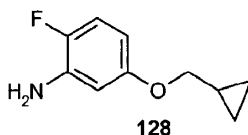
#### 5 Preparación del producto intermedio 127



10 Se añadió una disol. 2,5 M de nBuLi en hexanos (6,64 ml, 16,6 mmol) a una disol. enfriada (-70°C) de producto intermedio 31 (4,0 g, 16,6 mmol) en THF (200 ml). Se agitó la m.r. durante 2 min a -78°C, y entonces se añadió 2-cloroquinolina (2,72 g, 16,6 mmol). Se permitió que la m.r. se calentara hasta t.a. Se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18-10 μm, 250 g, 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 evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,19 g del producto intermedio 127 (4%).

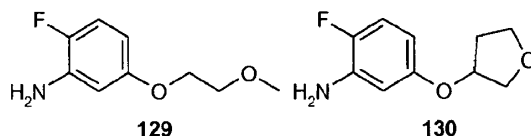
### Ejemplo A53

#### 20 (a) Preparación del producto intermedio 128



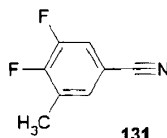
25 Se purgó una mezcla de 5-bromo-2-fluoroanilina (1,5 g, 7,9 mmol), ciclopropilmetanol (6,4 ml, 79 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,35 g, 15,8 mmol), CuI (0,075 g, 0,4 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0,11 g, 0,8 mmol) con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se calentó la m.r. en un recipiente cerrado a 110°C durante 24 h. Tras enfriar, se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc y se separaron las dos fases. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/EtOAc desde 100/0 hasta 85/15). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 0,55 g del producto intermedio 128 (38%).

30 Se prepararon los productos intermedios 129 y 130 mediante el mismo procedimiento partiendo de 1-hidroxi-2-metoxietano y (RS)-3-hidroxitetrahidrofurano respectivamente.



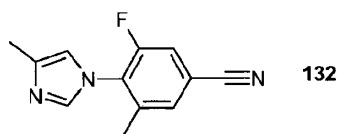
### 35 Ejemplo A54

#### (a) Preparación del producto intermedio 131



40 En un tubo sellado, se calentó una mezcla de 5-bromo-2,3-difluoroanisol (4,7 g, 21 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,2 g, 1,05 mmol) y cianuro de zinc (2,5 g, 21 mmol) en DMF (47 ml) a 100°C durante 2 h. Se evaporó DMF a presión reducida. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó la f.o. con una disol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/DCM desde 90/10 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron a vacío para convertirse en un sólido blanco. Rendimiento: 3,0 g del producto intermedio 131 (84%).

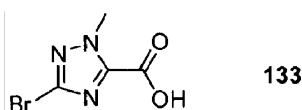
#### (b) Preparación del producto intermedio 132



5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 131 (3 g, 17,7 mmol), 4-metilimidazol (2,9 g, 35,5 mmol) y  $K_2CO_3$  (4,9 g, 35,5 mmol) en DMSO (40 ml) a  $80^\circ C$  durante 1 h. Tras enfriar, se añadió  $H_2O$  (5 ml) y se extrajo la m.r. con EtOAc. Se separó la f.o., se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18-10  $\mu m$ , 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de  $NH_4HCO_3$  al 0,25% en agua)/ $CH_3CN$ . Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,55 g del producto intermedio 132 (37,8%).

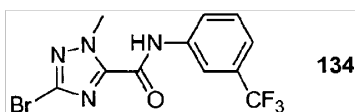
## 10 Ejemplo A55

### (a) Preparación del producto intermedio 133



15 Se añadió una disol. 2,5 M de nBuLi en hexanos (8,3 ml, 20,8 mmol) a una disol. enfriada ( $-78^\circ C$ ) de producto intermedio 31 (5,0 g, 20,8 mmol) en THF (74 ml). Se agitó la m.r. durante 20 min a  $-78^\circ C$  y entonces se extinguió mediante la adición de hielo seco ( $CO_2$  sólido). Se permitió que la m.r. se calentara hasta t.a., y se repartió la mezcla entre agua y EtOAc. Se acidificó la fase ac. añadiendo una disolución ac. de HCl 1 N y entonces se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó el residuo tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 3,5 g del producto intermedio 133 (82%).

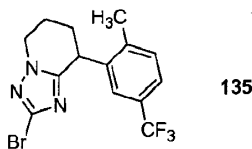
### (b) Preparación del producto intermedio 134



25 Se añadieron cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (968 mg, 3,8 mmol) y DIPEA (1,75 ml, 10,1 mmol) a una disolución de la sal de litio del producto intermedio 133 (2,36 mmol) y 3-trifluorometilanilina (530 mg, 3,3 mmol) en DCM (6 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 3 h. Se lavó la mezcla con agua. Se separó la f.o., se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Se trituro el residuo con heptano y se secó. Rendimiento: 656 mg del producto intermedio 134 (80%).

## 35 Ejemplo A56

### Preparación del producto intermedio 135

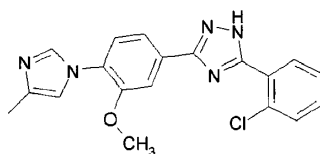


40 Se preparó el producto intermedio 135 partiendo de 2-amino-3-bromopiridina según el protocolo de síntesis descrito en el ejemplo A36.a-d.

## B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

## 45 Ejemplo B 1

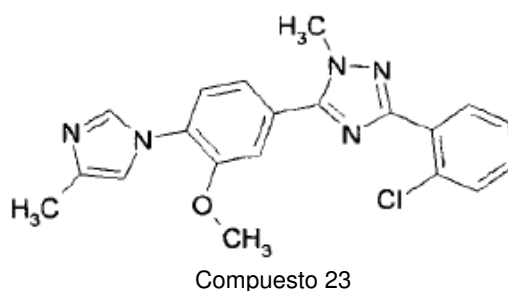
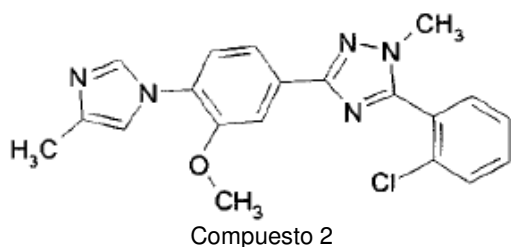
### a) Preparación del compuesto 1



5 Se calentó una mezcla con agitación del producto intermedio 2 (585 mg, 2,26 mmol),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (5,22 g, 67,7 mmol) e hidrazida del ácido 2-clorobenzoico (397 mg, 2,26 mmol) en  $\text{AcOH}$  (15 ml) a  $150^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se concentró la m.r. enfriada a presión reducida y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. al residuo. Se extrajo el contenido con  $\text{EtOAc}$  y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). La filtración y la concentración dieron el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  de 100:0 a 90:10, elución en gradiente). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 450 mg del compuesto 1 (54,5%).

10

b) Preparación del compuesto 2 y 23

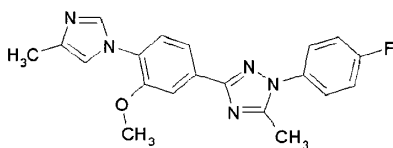


15 Se añadió  $\text{NaH}$  (al 60% en aceite mineral, 118 mg, 2,94 mmol) a una disol. con agitación, enfriada con hielo del compuesto 1 (430 mg, 1,18 mmol) en  $\text{DMF}$  anhidra (15 ml) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió  $\text{MeI}$  (81  $\mu\text{l}$ , 1,29 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante  $\text{MeOH}$  (10 ml). Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre  $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$  y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con  $\text{EtOAc}$  y posteriormente se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). La filtración y la concentración a presión reducida dieron un residuo que se purificó mediante

20 HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10  $\mu\text{m}$ , 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua)/ $\text{MeOH}$ ]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final para proporcionar 82 mg del compuesto 2 (18%) y 33 mg del compuesto 23 (7%).

25 Ejemplo B2

Preparación del compuesto 3

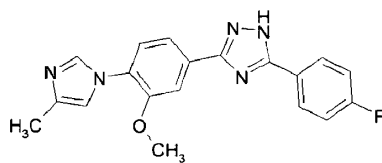


30 Se hizo reaccionar una disol. del producto intermedio 14 (65 mg, 241  $\mu\text{mol}$ ) y 4-fluoroyodobenceno (536 mg, 2,41 mmol) en  $\text{DMF}$  desgasificada (5 ml) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadieron (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (8 mg, 72  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CuI}$  (7 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (307 mg, 1,45 mmol) y se calentó la m.r. a  $150^\circ\text{C}$  durante 3 días. Posteriormente, se enfrió la mezcla y se eliminó el disolvente. Se repartió el residuo resultante entre  $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$  y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con  $\text{EtOAc}$ . Se lavaron los extractos orgánicos

35 combinados con salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). La filtración y la concentración a presión reducida dieron un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10  $\mu\text{m}$ , 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  al 0,25% en agua)/ $\text{MeOH}/\text{MeCN}$ ]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final para proporcionar 12 mg del compuesto 3 (13,7%).

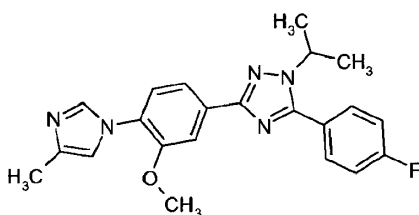
40 Ejemplo B3

a) Preparación del compuesto 4



Se calentó una mezcla del producto intermedio 1 (443 mg, 2,08 mmol), hidrazida del ácido 4-fluorobenzoico (320 mg, 2,08 mmol) y  $K_2CO_3$  (143 mg, 1,04 mmol) en *n*-BuOH (15 ml) en el microondas a 120°C durante 12 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre EtOAc/H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron ( $MgSO_4$ ). La filtración y la concentración a presión reducida dieron el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100:0 a 90:10, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron para proporcionar 450 mg del compuesto 4 (62,0%).

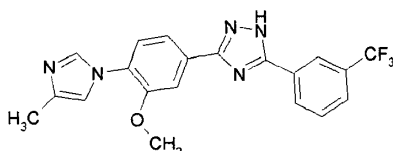
b) Preparación del compuesto 5



Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 86 mg, 2,15 mmol) a una disol. con agitación, enfriada con hielo del compuesto 4 (250 mg, 0,716 mmol) en DMF anhidra (15 ml) bajo una atmósfera de  $N_2$ . Se añadió 2-yodopropano (107  $\mu$ l, 1,079 mmol) y se agitó la m.r. a 70°C durante 8 h. Entonces se extinguió la mezcla mediante la adición de MeOH (10 ml). Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc/H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron ( $MgSO_4$ ). La filtración y la concentración a presión reducida dieron un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10  $\mu$ m, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de  $NH_4HCO_3$  al 0,25% en agua)/MeCN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final para proporcionar 66 mg del compuesto 5 puro (24%).

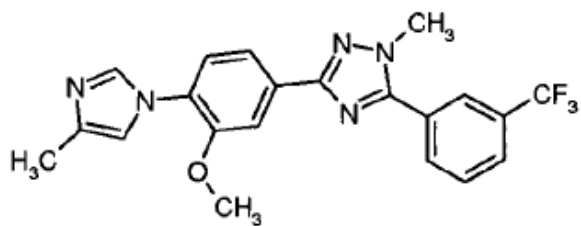
Ejemplo B4

a) Preparación del compuesto 6

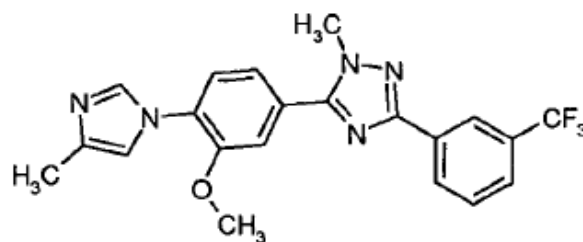


Se calentó una mezcla del producto intermedio 8 (670 mg, 2,72 mmol),  $K_2CO_3$  (189 mg, 1,37 mmol) y 3-trifluorometilbenzonitrilo (559 mg, 3,27 mmol) en EtOH (20 ml) a 120°C con irradiación de microondas durante 12 h. Se enfrió la m.r. y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc y H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron ( $MgSO_4$ ). La filtración y la concentración a presión reducida dieron un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente, DCM/MeOH de 100:0 a 90:10, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 398 mg del compuesto 6 (50,0%).

b) Preparación del compuesto 7 y 8



Compuesto 7



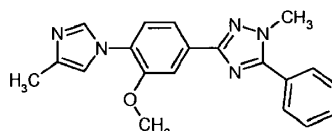
Compuesto 8

Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 27 mg, 0,68 mmol) a una disol. con agitación, enfriada con hielo del compuesto 6 (180 mg, 0,45 mmol) en DMF anhidra (15 ml) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió MeI (35 µl, 0,56 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de MeOH (10 ml) y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc y H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DCM, entonces se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a presión reducida dieron un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua)/MeCN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final para proporcionar 49 mg del compuesto 7 (26%) y 74 mg del compuesto 8 (40%).

#### Ejemplo B5

#### Preparación del compuesto 9

15

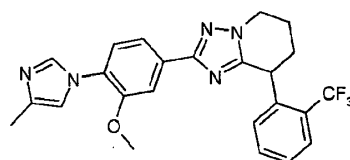


Se añadieron 4-metilimidazol (190 mg, 2,32 mmol), CuI (44 mg, 232 µmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (757 mg, 2,32 mmol) a una disol. con agitación del producto intermedio 11 (como una mezcla con producto intermedio 11a) (400 mg, 1,16 mmol) en DMF desgasificada (25 ml). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la m.r. y se calentó la mezcla en un tubo sellado a 120°C durante 48 h. Se añadió DCM/H<sub>2</sub>O a la m.r. enfriada y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a presión reducida dieron el producto bruto que se purificó mediante CFS preparativa [Chiralpak Diacel (OD 20x250 mm); fase móvil: el 89% de CO<sub>2</sub>, el 11% de MeOH isocrática con el 0,2% de isopropilamina, seguido por una segunda ejecución usando el 75% de CO<sub>2</sub>, el 25% de MeOH isocrática con el 0,2% de isopropilamina]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final para proporcionar 90 mg del compuesto 9 (22%).

#### Ejemplo B6

30

#### Preparación del compuesto 10 (compuesto de referencia)

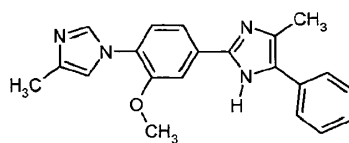


Se calentó una mezcla con agitación del producto intermedio 2 (653 mg, 2 mmol), NaOAc (0,4 g, 6,1 mmol) y *N*-1-amino-3-(2-trifluorometilfenil)piperidin-2-ona (CAS [1123193-83-8], 507 mg, 2 mmol) en dioxano (25 ml) a temperatura de reflujo durante 3 días. Se concentró la m.r. enfriada a presión reducida. Se repartió el residuo entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente, DCM/MeOH 99:1). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron, y se trituró el residuo con DIPE. Rendimiento: 60 mg del compuesto 10 (5%).

#### Ejemplo B7

#### Preparación del compuesto 11

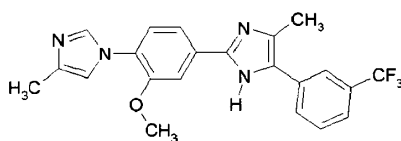
45



Se cargó un recipiente de microondas con producto intermedio 15 (108 mg, 0,5 mmol), 1-fenil-propano-1,2-diona (74 mg, 0,5 mmol), NH<sub>4</sub>(OAc) (385 mg, 5 mmol) y AcOH (4 ml). Se agitó la m.r. y se calentó a 160°C durante 7 min. con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. y se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la f.o. con H<sub>2</sub>O, salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración dieron el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente, DCM/MeOH 100: de 0 a 90:10, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 38 mg del compuesto 11 (22%).

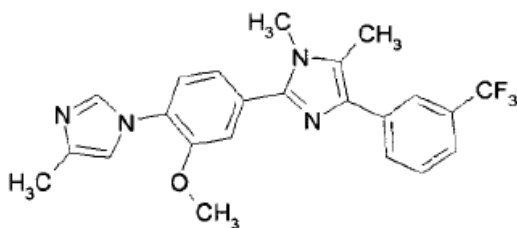
## 10 Ejemplo B8

### a) Preparación del compuesto 12

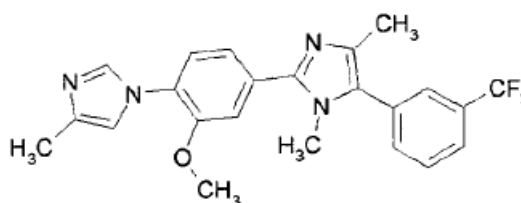


Se cargó un recipiente de microondas con producto intermedio 15 (1g, 4,63 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]-propano-1,2-diona (1 g, 4,63 mmol), NH<sub>4</sub>(OAc) (3,57 g, 46,3 mmol) y AcOH (10 ml). Se agitó la m.r. y se calentó a 160°C durante 7 min. con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. y se vertió en una disol. ac. sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la f.o. con H<sub>2</sub>O y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración a presión reducida dieron el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente, DCM/MeOH 100: de 0 a 90:10, elución en gradiente). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Se purificó el residuo adicionalmente mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel AD 20 mm, fase móvil: el 80% de CO<sub>2</sub>, el 20% de MeOH isocrática con el 0,2% de isopropilamina). Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final para proporcionar 463 mg del compuesto 12 tras trituración con DIPE (24%).

### b) Preparación del compuesto 13 y 14



Compuesto 13



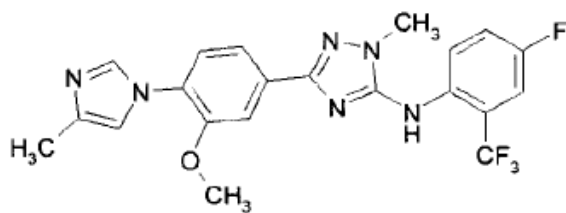
Compuesto 14

Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 52 mg, 1,3 mmol) a una disol. con agitación, enfriada con hielo de DMF (5 ml) y posteriormente se añadió el compuesto 12 (356 mg, 0,86 mmol) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Entonces se añadió MeI (81 µl, 1,29 mmol) y se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Entonces se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases y se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua)/MeCN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Tras cristalización en DIPE, se obtuvieron el compuesto 13 puro (20 mg, 5%) y el compuesto 14 (170 mg, 46%).

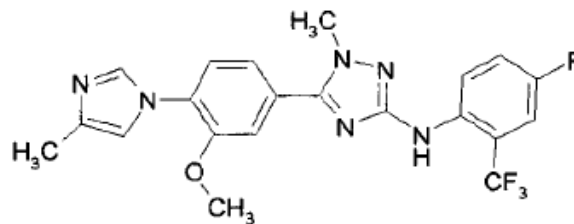
## Ejemplo B9

### 40 Preparación del compuesto 15 y 16





Compuesto 15

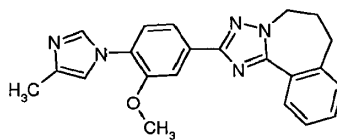


Compuesto 16

Se agitó una mezcla del producto intermedio 18 (0,86 g, 1,84 mmol), *N*-metil-hidrazina (0,17 g, 3,7 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se retiró el precipitado resultante por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10  $\mu$ m, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua)/MeCN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 90 mg del compuesto 16 (11%). Se calentó el precipitado obtenido tras la filtración de la m.r. en bruto a reflujo en iPrOH (20 ml) durante 7 días. Se concentró la m.r. a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 98/2 hasta 96/4). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en  $\text{Et}_2\text{O}$ . Rendimiento: 57 mg del compuesto 15 (7%).

#### Ejemplo B10

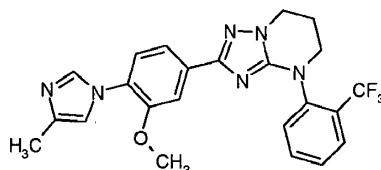
##### Preparación del compuesto 17 (compuesto de referencia)



Se calentó una mezcla con agitación del producto intermedio 2 (268 mg, 0,81 mmol),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (1,87 g, 24,2 mmol) y producto intermedio 19 (237 mg, 0,54 mmol) en AcOH (5,8 ml) a 120°C durante 2 h. Se concentró la m.r. enfriada y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se neutralizó esta mezcla con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se separó la f.o., se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10  $\mu$ m, 250 g, 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: 43 mg del compuesto 17 (14%).

#### Ejemplo B11

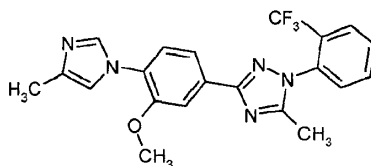
##### Preparación del compuesto 18 (compuesto de referencia)



Se añadió el producto intermedio 24 (570 mg, 1,2 mmol) a oxiclورو de fósforo (20 ml) y se calentó a 120°C durante 1 h. Se concentró la m.r. a presión reducida y entonces se añadió una disol. de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (93 mg, 1,2 mmol) en AcOH (10 ml). Se calentó la m.r. resultante a 150°C durante 3 h. Se concentró la m.r. enfriada a presión reducida y se repartió el residuo entre DCM y una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . Se separó la f.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 91/9). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 162 mg del compuesto 18 (30%).

#### Ejemplo B12

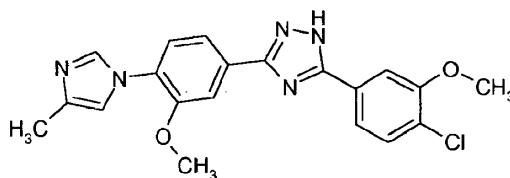
##### Preparación del compuesto 19



Se añadieron piridina (0,282 ml, 3,5 mmol) y cloruro de acetilo (0,078 ml, 1,1 mmol) a una suspensión del producto intermedio 2 (332 mg, 1 mmol) en DCM (4 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h. Se añadieron Et<sub>3</sub>N (0,5 ml, 3,6 mmol) y más cloruro de acetilo (0,071 ml, 1 mmol) a la m.r. y se continuó agitando a 60°C durante 1,5 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se añadió 2-(trifluorometil)-fenilhidrazina (587 mg, 3 mmol), seguido por Et<sub>3</sub>N (0,42 ml, 3 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C durante 1h y luego durante la noche a 65°C. Se enfrió la m.r. y se añadió agua. Se separó la f.o. y se extrajo la fase ac. con DCM. Se lavaron las f.o. combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en una mezcla de DIPE y MeCN y se añadieron algunas gotas de una disol. de HCl 6 N en iPrOH. Se retiró el precipitado resultante por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 190 mg del compuesto 19 (39%).

### 15 Ejemplo B13

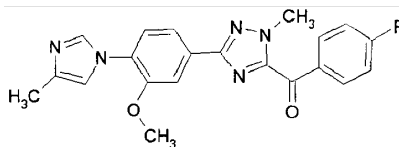
#### Preparación del compuesto 20



Se calentó una mezcla con agitación del producto intermedio 8 (415 mg, 1,68 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (3,9 g, 50,6 mmol) y producto intermedio 25 (371 mg, 1,48 mmol) en AcOH (14 ml) a 150°C durante 2 h. Se concentró la m.r. enfriada a presión reducida y al residuo se le añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. Se extrajo el contenido con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, entonces se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración dieron el producto bruto que se cristalizó en DIPE/MeOH. Rendimiento: 220 mg del compuesto 20 impuro (37%), que se usó tal cual en la siguiente etapa. Se concentraron las aguas madre y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, 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 y se purificó el residuo adicionalmente mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C 18 - 10 μm, 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua)/MeCN]. Se recogieron las fracciones de producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 18 mg de compuesto 20 puro (3%).

### Ejemplo B14

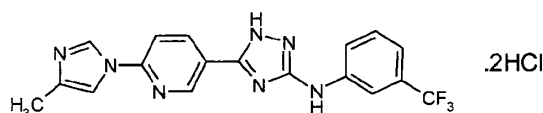
#### 35 Preparación del compuesto 21



Se agitó una mezcla de compuesto 22 (preparado según el ejemplo B4) (50 mg, 132 μmol) y óxido de manganeso (IV) (125 mg, 1,4 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (4 ml) y se calentó a 50°C durante la noche. Se enfrió la m.r. y se filtró sobre tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 99/1 hasta 98/2). Se recogió la fracción deseada y se evaporó. Rendimiento: 362 mg del compuesto 21 (69%).

### 45 Ejemplo B15

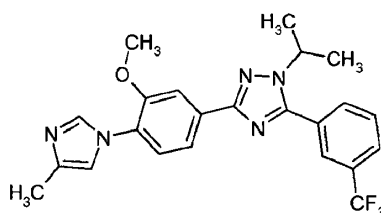
#### Preparación del compuesto 24



5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 28 (281 mg, 732  $\mu$ mol), 4-metil-imidazol (180 mg, 2,2 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (715 mg, 2,2 mmol) en DMA (10 ml) y se calentó a 150°C durante 1 h con irradiación de microondas. Se enfrió la m.r. y se añadió  $\text{H}_2\text{O}$ . Se neutralizó la mezcla mediante la adición de una disol. ac. sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se lavaron las f.o. combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Shandon Hiperprep C18 – 8  $\mu$ m, 250 g, 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 deseadas y se sometieron a tratamiento final. Se disolvió el residuo en una mezcla 1:1 de DIPE e iPrOH, y se añadieron agua (0,5 ml) y una disol. de HCl 6 N en iPrOH (3 ml). Se calentó la mezcla a 65°C durante 1 h, entonces se enfrió y se evaporaron los disolventes. Se suspendió el residuo en iPrOH/DIPE y se retiró el sólido por filtración y se secó. Rendimiento: 28 mg del compuesto 24 (8%;.2HCl).

#### 15 Ejemplo B16

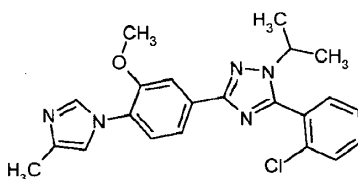
##### Preparación del compuesto 39



20 Se purgó una mezcla con agitación del producto intermedio 13 (500 mg, 1,5 mmol), producto intermedio bruto 29 y 30 (564 mg) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 mg, 3 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) y dioxano (12 ml) con  $\text{N}_2$  durante 10 min. Entonces se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (86 mg, 0,075 mmol) y se selló la m.r. y se calentó a 100°C durante 25 min con irradiación de microondas. Se permitió que la m.r. se enfriara hasta t.a. y se repartió la mezcla entre EtOAc y agua. Se lavó la f.o. con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18 - 25 10  $\mu$ m, 250 g, 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: 118 mg del compuesto 39 (18%).

#### 30 Ejemplo B17

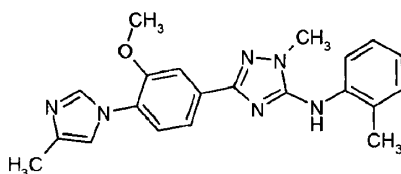
##### Preparación del compuesto 66



35 Se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,837 ml, 6,0 mmol) a una disol. del producto intermedio 2 (500 mg, 1,5 mmol) y cloruro de 2-cloro-benzoílo (0,21 ml, 1,65 mmol) en tolueno (15 ml). Se agitó la m.r. y se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió cloruro de 2-clorobenzoílo adicional (0,19 ml, 1,5 mmol) a la m.r. y se continuó agitando a temperatura de reflujo durante 1 h. Se añadió isopropil-hidrazina (0,66 ml, 7,5 mmol) a la mezcla y se agitó la m.r. a reflujo durante 3 h. Se enfrió la m.r. 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 recogió la fracción deseada y se evaporó el disolvente. Se trituro el residuo con dietil éter. Rendimiento: 75 mg del compuesto 66 (12%).

#### 45 Ejemplo B18

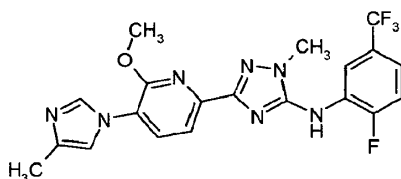
##### Preparación del compuesto 97



Se purgó una disolución de los productos intermedios 29 y 30 (9 g, aproximadamente 28 mmol), producto intermedio 33 (6,95 g, 26 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (25,4 g, 78,1 mmol) en una mezcla de DME (160 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml) con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 g, 2,6 mmol) y se sometió a reflujo la m.r. durante 16 h. Tras enfriar, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo la m.r. con EtOAc y DCM. Se concentraron las f.o. combinadas a presión reducida. Se añadió EtOAc y se extrajo la fase orgánica con una disol. ac. de HCl 1 N. Se retiró el material insoluble por filtración. Se lavó la fase ac. con  $\text{Et}_2\text{O}$  y posteriormente se basificó con una disol. ac. al 50% de NaOH. Se extrajo la suspensión con EtOAc. Se secó la f.o. ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/MeOH( $\text{NH}_3$ ) desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se eliminó el disolvente a presión reducida. Rendimiento: 5,2 g del compuesto 97 (53,3%).

### Ejemplo B19

#### a) Preparación del compuesto 154



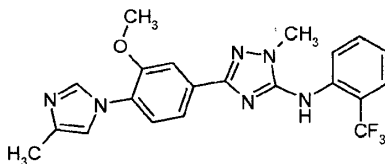
Se purgó una disol. del producto intermedio 32 (0,339 g, 1 mmol), producto intermedio 38 (0,245 g, 0,78 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,77 g, 2,36 mmol) en una mezcla de DME (3 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 ml) con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,085 g, 0,074 mmol) y se purgó la m.r. con  $\text{N}_2$  durante 5 min adicionales. Se agitó la m.r. a  $90^\circ\text{C}$  durante 6 h. Se enfrió la m.r. hasta t.a., se añadió DCM y se lavó la f.o. con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) se filtró y se evaporó 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 recristalizó el producto en DIPE/iPrOH. Se retiró el sólido por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 0,17 g del compuesto 154 (38%).

#### b) Preparación del compuesto 154 (condiciones alternativas)

Se purgó una mezcla del producto intermedio 32 (47 g, 138,6 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (104 g, 320 mmol), en una mezcla de DME (200 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) con  $\text{N}_2$  durante 5 min. Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (7,88 g, 10,7 mmol) y se purgó la m.r. con  $\text{N}_2$  durante 5 min adicionales. Se calentó la mezcla hasta  $80^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota una disolución del producto intermedio 38 (35 g, 107 mmol) en DME (400 ml) a lo largo de un periodo de 4 h. Tras la adición, se agitó la m.r. a  $80^\circ\text{C}$  durante 30 min adicionales. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se separaron las fases. Se extrajo la fase ac. con DME (100 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas hasta un volumen de aproximadamente 250 ml y se formó un precipitado. Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con DME (50 ml) y se secó a vacío. Se disolvió el sólido en una disol. ac. de HCl 4 N (600 ml). Se lavó la disolución resultante con DCM (100 ml) y EtOAc (100 ml). Entonces se enfrió la fase ac. con hielo y se basificó hasta pH 8-9 mediante la adición de una disol. ac. de NaOH al 50%. Se retiró el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. Se recristalizó el producto en iPrOH. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 23 g del compuesto 154 (48%).

### Ejemplo B20

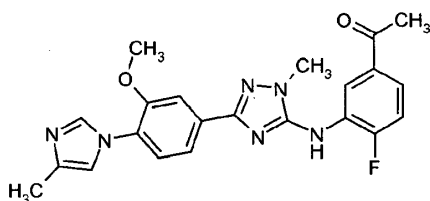
#### Preparación del compuesto 157



Se añadió metilhidrazina (0,58 ml, 10,8 mmol) a una disolución del producto intermedio 39 (5 g, 10,8 mmol) en MeOH (116 ml). Se agitó la m.r. a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 h. Tras enfriar se concentró la m.r. 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 eliminó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en DIPE, se retiró por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 2,37 g del compuesto 157 (51,2%).

### Ejemplo B21

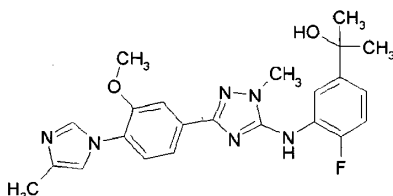
#### Preparación del compuesto 223



- 5 Se añadió metilhidrazina (0,28 ml, 5,3 mmol) a una disolución del producto intermedio 60 (2,4 g, 5,3 mmol) en MeOH (82 ml). Se agitó la m.r. a 50°C durante 3 h. Tras enfriar se concentró la m.r. a vacío. Se disolvió el residuo en DCM y se formó un precipitado y se filtró. Se recristalizó este material en CH<sub>3</sub>CN, se filtró y se secó a vacío. Rendimiento: 0,97 g del compuesto 223 (43%).

#### Ejemplo B22

- 10 Preparación del compuesto 175

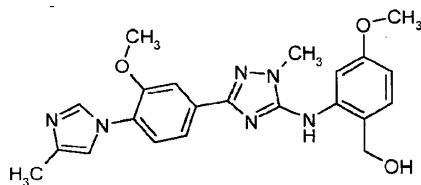


- 15 Se añadió gota a gota CH<sub>3</sub>MgBr (3 M en THF; 3,1 ml, 9,3 mmol) a una disol. del compuesto 223 (0,38 g, 0,92 mmol) en THF (5 ml) a 0°C. Se agitó la m.r. a t.a. durante 72 h. Se añadió gota a gota una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl a la m.r. y se extrajo el producto con EtOAc. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a presión reducida y, se recristalizó el residuo en DIPE/CH<sub>3</sub>CN para dar producto. Rendimiento: 0,04 g del compuesto 175 (10%).

20

#### Ejemplo B23

#### Preparación del compuesto 200



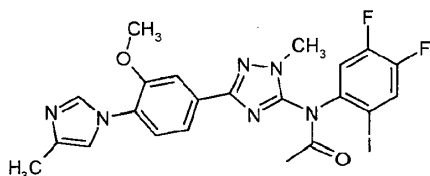
25

- 30 Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF, 0,78 ml, 0,78 mmol) a una suspensión del producto intermedio 63 en THF (5 ml), a t.a., bajo N<sub>2</sub>. Se agitó la disol. resultante a t.a. durante 16 h. Se extinguió la reacción a 0°C con H<sub>2</sub>O (0,78 ml), NaOH al 15% (0,78 ml) y agua (2,4 ml), se agitó durante 30 min a t.a. y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre agua y DCM. Se separaron las dos fases. Se extrajo la fase ac. (DCM). Se secaron las f.o. combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo (CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar 0,038 g del compuesto 200 (34,5%).

#### Ejemplo B24

35

#### Preparación del compuesto 232



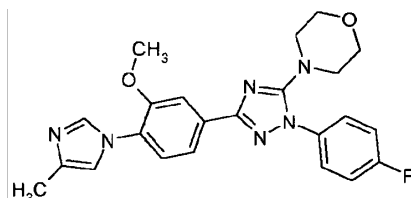
- 40 Se sometió a reflujo una disol. del compuesto 120 (0,3 g, 0,57 mmol) en anhídrido acético (147 ml) durante 90 min. Se enfrió la m.r. hasta t.a. y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió DCM y se lavó la f.o. con una disol. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se

evaporaron las fracciones de producto. Se trituró el residuo (DIPE), se filtró y se secó a vacío. Rendimiento: 0,026 g del compuesto 232 (80,1%).

#### Ejemplo B25

5

#### Preparación del compuesto 71

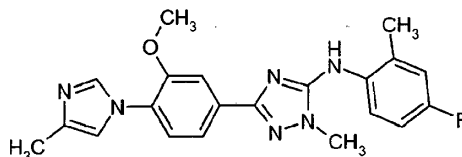


- 10 Se calentó una mezcla del producto intermedio 64 (0,4 g, 1,2 mmol), 4-morfolinacarbonitrilo (0,72 ml, 7,05 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,081 g, 0,6 mmol) en *n*-BuOH (4 ml) a 150°C con irradiación de microondas durante 1 h. Se enfrió la m.r. y se eliminó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre  $H_2O$  y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa RP [Vydac Denali C18-10  $\mu m$ , 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de  $NH_4HCO_3$  al 0,25% en agua)/MeOH. Se recogieron las fracciones
- 15 de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,073 g del compuesto 71 (14,3%).

#### Ejemplo B26

#### Preparación del compuesto 130

20

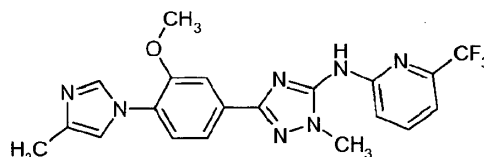


- 25 Se calentó una mezcla del producto intermedio 67 (0,17 g, 0,59 mmol), 2-bromo-5-fluorotolueno (0,18 ml, 1,48 mmol),  $Cs_2CO_3$  (0,48 g, 1,48 mmol), CuI (0,11 g, 0,59 mmol) y  $N,N'$ -dimetil-etilendiamina (0,13 ml, 1,18 mmol) en DMF (1,7 ml) a 170°C con irradiación de microondas durante 3 h. Se filtró la m.r. sobre tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se lavó la f.o. con una disol. de  $NH_4OH$  1 M, salmuera, entonces se secó ( $MgSO_4$ ), 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 96/4). Se aislaron las fracciones de producto y se evaporaron a presión reducida. Se
- 30 recristalizó el producto en  $CH_3CN$ . Rendimiento: 0,048 g del compuesto 130 (20,7%).

#### Ejemplo B27

#### Preparación del compuesto 236

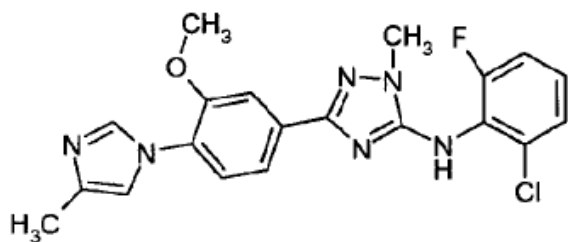
35



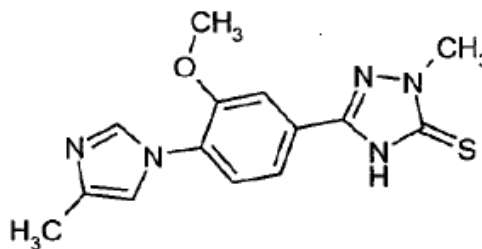
- 40 Se calentó una mezcla del producto intermedio 67 (0,21 g, 0,74 mmol), 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (0,54 g, 2,9 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (0,60 g, 1,85 mmol) en DMF a 150°C con irradiación de microondas durante 1,5 h. Tras enfriar, se añadió  $H_2O$  y se extrajo la m.r. con EtOAc. Se lavó la f.o. con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Se aislaron las fracciones de producto y se evaporaron a presión reducida. Se recristalizó el producto en  $CH_3CN$  y se aisló por filtración como un sólido blanco. Rendimiento: 0,077 g del compuesto 236 (24,2%).

#### Ejemplo B28

#### Preparación del compuesto 157 y producto intermedio 136

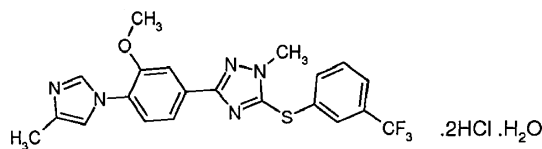


Compuesto 157

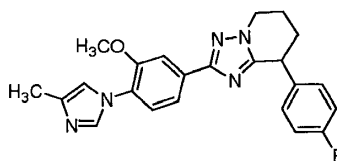


Compuesto 136

Se añadió metilhidrazina (0,055 ml, 1,02 mmol) a una disolución del producto intermedio 68 (0,46 g, 1,03 mmol) en MeOH (12,5 ml). Se agitó la m.r. a 60°C durante 1 h. Tras enfriar se concentró la m.r. a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 97/3).  
 5 Se recogieron las fracciones más puras y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo (CH<sub>3</sub>CN) y se retiró el sólido por filtración. Rendimiento: 0,040 g del producto intermedio 136 (12,9%). Se evaporó el filtrado y 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 eliminó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo (CH<sub>3</sub>CN), se filtró y se secó. Rendimiento: 0,079 g del compuesto 125 (18,6%).

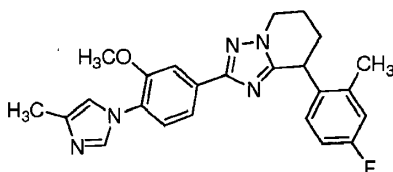
Ejemplo B29Preparación del compuesto 249

Se purgó una mezcla del producto intermedio 136 (0,040 g, 0,136 mmol), 3-yodobenzotrifluoruro (0,038 ml, 0,27 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,065 g, 0,20 mmol) y Xantphos (0,030 g, 0,051 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) con N<sub>2</sub> durante 5 min. Entonces se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,012 g, 0,013 mmol) y se calentó la m.r. a 85°C durante 2 h. Tras enfriar, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 0,020 g del compuesto 249 (28,5%; .2HCl .H<sub>2</sub>O).

Ejemplo B30Preparación del compuesto 251 (compuesto de referencia)

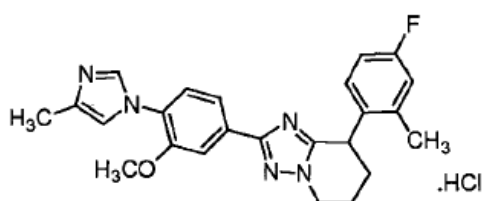
Se calentó una mezcla del producto intermedio 76 (150 mg, 0,51 mmol), productos intermedios 29-30 (239 mg) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (59 mg, 0,051 mmol) en una mezcla de dioxano (4 ml) y una disolución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (4 ml) a 150°C durante 15 min con irradiación de microondas. Tras enfriar, se filtró la mezcla 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: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 97/3). Se evaporaron las fracciones de producto. Rendimiento:  
 35 0,12 g del compuesto 251 (59%).

Ejemplo B31a) Preparación del compuesto 258 (compuesto de referencia)



Se calentó una mezcla del producto intermedio 90 (570 mg, 1,84 mmol), producto intermedio 71 (763 mg, 2,21 mmol),  $K_2CO_3$  (762 mg, 5,5 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (212 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de  $CH_3CN$  (32 ml) y  $H_2O$  (8 ml) a  $150^\circ C$  durante 15 min con irradiación de microondas. Tras enfriar, se filtró la mezcla sobre tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $DCM/MeOH(NH_3)$  desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron, proporcionando 0,45 g del compuesto 258 (59%).

10 b) Preparación de los compuestos 332, 333, 315 y 314 (compuestos de referencia)



**Compuesto 333: enantiómero S; base libre**

**Compuesto 332: enantiómero R; base libre**

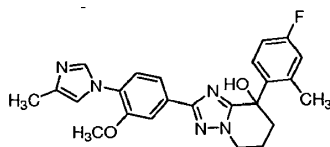
**Compuesto 315: enantiómero S; .HCl**

**Compuesto 314: enantiómero R; .HCl**

Se separó el compuesto 258 (130 mg) en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel OD 20 x 250 mm). Fase móvil ( $CO_2$ , MeOH con el 0,2% de 2-propilamina). Se recogieron las fracciones de producto respectivas y se evaporaron. Se aislaron los productos para proporcionar el compuesto 332 y el compuesto 333. Posteriormente, se convirtieron las bases libres en sus formas de sal de HCl usando un método conocido por el experto en la técnica, proporcionando el compuesto 314 (40 mg, enantiómero R; .HCl) y el compuesto 315 (40 mg, enantiómero S; .HCl).

20

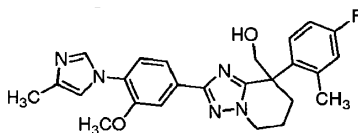
c) Preparación del compuesto 269 (compuesto de referencia)



25 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 38 mg, 0,96 mmol) a una disolución del compuesto 258 (200 mg, 0,48 mmol) en DMF (8 ml). Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla durante un periodo de 24 h. Se diluyó la m.r. con EtOAc y se lavó (salmuera). Se secó la fase orgánica ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente:  $DCM/MeOH(NH_3)$  desde 100/0 hasta 97/3). Se evaporaron las fracciones de producto. Rendimiento: 0,125 g del compuesto 269 (60%).

30

d) Preparación del compuesto 334 (compuesto de referencia)



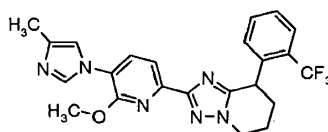
35 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 115 mg, 2,87 mmol) a una disol. del compuesto 258 (600 mg, 1,44 mmol) y paraformaldehído (647 mg, 7,2 mmol) en DMF (24 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 48 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla ac. con EtOAc. Se secó la fase orgánica ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente:  $DCM/MeOH(NH_3)$  desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 45 mg del compuesto 334 (7%).

40

Ejemplo B32

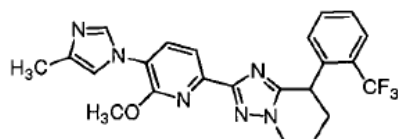
a) Preparación del compuesto 373 (compuesto de referencia)





Se añadieron clorhidrato de éster etílico del ácido 5-cloro-2-(2-trifluorometilfenil)pentanimídico (0,12 g, 0,34 mmol) e imidazol (0,28 g, 4,12 mmol) a una disol. del producto intermedio 111 (0,11 g, 0,34 mmol) en MeOH (1,5 ml). Se agitó la disol. durante 40 h a 30°C. Se concentró la m.r. y se disolvió el residuo en DCM (5 ml). Se lavó la disol. con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna 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 concentraron a vacío, proporcionando 0,06 g del compuesto 373 (33%).

b) Preparación de los compuestos 262 y 263 (compuestos de referencia)

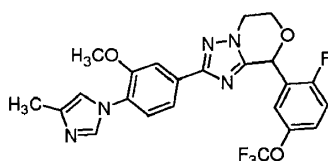


Compuesto 262: enantiómero R  
Compuesto 263: enantiómero S

Se separó el compuesto 373 (200 mg) en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con el 0,2% de 2-propilamina). Se recogieron las fracciones de producto respectivas y se evaporaron, para proporcionar el compuesto 262 (50 mg, enantiómero R) y el compuesto 263 (50 mg, enantiómero S).

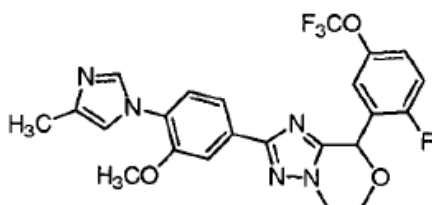
Ejemplo B33

a) Preparación del compuesto 281 (compuesto de referencia)



Se calentó una mezcla del producto intermedio 97 (250 mg, 0,65 mmol), producto intermedio 71 (231 mg, 0,79 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (271 mg, 1,96 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (76 mg, 0,065 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (16 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) a 150°C durante 20 min con irradiación de microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. 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 evaporaron. Rendimiento: 120 mg del compuesto 281 (37%).

b) Preparación de los compuestos 165 y 128 (compuestos de referencia)

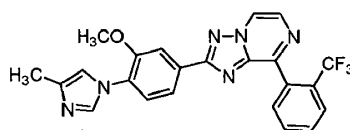


Compuesto 128: enantiómero S  
Compuesto 165: enantiómero R

Se separó el compuesto 281 (87 mg) en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm). Fase móvil (CO<sub>2</sub>, MeOH con el 0,2% de 2-propilamina). Se recogieron las fracciones de producto respectivas y se evaporaron para dar el compuesto 165 (20 mg, enantiómero R) y el compuesto 128 (24 mg, enantiómero S).

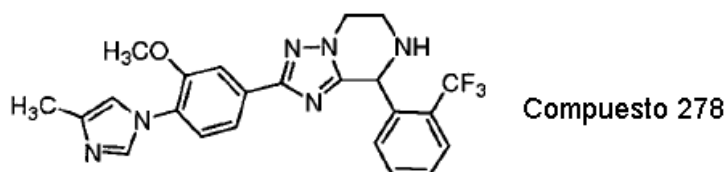
Ejemplo B34

a) Preparación del compuesto 294 (compuesto de referencia)



5 Se calentó una mezcla del producto intermedio 86 (412 mg, 1,2 mmol), productos intermedios 29-30 (566 mg),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,17 g, 3,6 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (111 mg, 0,096 mmol) en DME (8 ml) y agua (4 ml) a  $90^\circ\text{C}$  durante 5 h. Tras enfriar, se separó la fase orgánica y se evaporó. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se evaporaron las fracciones de producto. Rendimiento: 325 mg del compuesto 294 (60%).

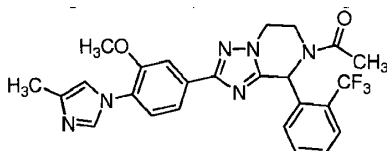
10 b) Preparación del compuesto 278 (compuesto de referencia)



15 Se añadió MeOH (30 ml) a Pd/C al 10% (50 mg) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Posteriormente, se añadieron compuesto 294 (300 mg, 0,28 mmol) y una mezcla de HCl/isopropanol (6 N) (0,33 ml, 2 mmol). Se agitó la m.r. a  $50^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de  $\text{H}_2$  hasta que se absorbieron 2 eq. de  $\text{H}_2$ . Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se repartió el residuo entre DCM y una disolución ac. de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Se secó la fase orgánica separada ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se cristalizó el residuo en DIPE/ $\text{CH}_3\text{CN}$ . Rendimiento: 185 mg del compuesto 278 (61%).

20

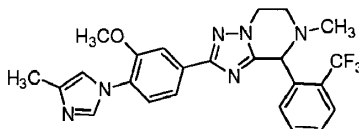
c) Preparación del compuesto 276 (compuesto de referencia)



25 Se añadió cloruro de acetilo (13 mg, 0,17 mmol) a una disol. del compuesto 278 (75 mg, 0,17 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,034 ml, 0,25 mmol) en DCM (3,1 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h. Se añadieron agua (1 ml) y algunas gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$  ac. Se filtró la mezcla sobre tierra de diatomeas. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se evaporaron las fracciones de producto. Rendimiento: 25 mg del compuesto 276 (28%).

30

d) Preparación del compuesto 275 (compuesto de referencia)



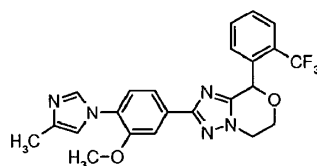
35 Se añadió una disol. ac. al 37% de formaldehído (0,02 ml) a una disol. del compuesto 278 (80 mg, 0,18 mmol) en MeOH (2,2 ml). Se agitó la m.r. a t.a. durante 1 h y entonces se añadió 1 gota de AcOH seguido por  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (16 mg, 0,25 mmol). Se agitó la m.r. a t.a. durante 2 h. Posteriormente, se añadió 1 gota de agua. Se concentró la mezcla y se repartió el residuo entre DCM, agua y algunas gotas de una disol. ac. de  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Se filtró la mezcla sobre tierra de diatomeas. Se evaporó la fase orgánica. Se solidificó el residuo en DIPE. Rendimiento: 66 mg del compuesto 275 (80%).

40

Ejemplo B35

Preparación del compuesto 279 (compuesto de referencia)

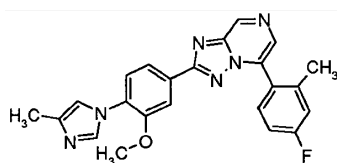
45



Se añadió HCl (4 M en dioxano, 14,6 ml, 58,3 mmol) a una disol. del producto intermedio 102 (1,30 g, 2,95 mmol) en EtOAc (16,2 ml). Se agitó la disolución durante 1,5 h, tras lo cual se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOH (8 ml) y Et<sub>3</sub>N (1,6 ml). Se añadió una disol. del producto intermedio 2a (0,92 g, 3,54 mmol) en EtOH (8 ml) y Et<sub>3</sub>N (1,6 ml). Se sometió a reflujo la m.r. durante 24 h, entonces se enfrió hasta t.a. y se lavó con una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. 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 concentraron a vacío, proporcionando 0,15 g del compuesto 279 (12%).

### Ejemplo B36

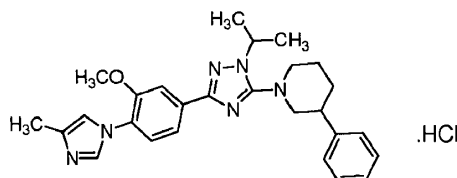
#### Preparación del compuesto 295 (compuesto de referencia)



Se preparó el compuesto 295 a partir del producto intermedio 107 (0,36 g, 1,03 mmol) mediante una secuencia de 3 etapas tal como se describe para el producto intermedio 37 en el ejemplo A14.b-d proporcionando 0,20 g del compuesto 295.

### Ejemplo B37

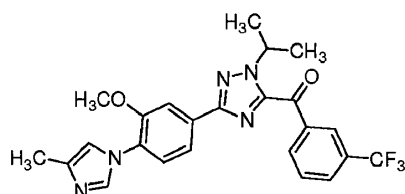
#### Preparación del compuesto 79



Se añadieron bis(pinacolato)diboro (730 mg, 2,86 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (120 mg, 0,14 mmol) y KOAc (560 mg, 5,73 mmol) a una disol. del producto intermedio 5 (560 mg, 1,86 mmol) en DMF (20 ml). Se calentó la m.r. a 120°C durante 30 min con irradiación de microondas y entonces se enfrió hasta t.a. Posteriormente, se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (593 mg, 4,29 mmol), producto intermedio 115 (500 mg, 1,43 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (83 mg, 0,072 mmol) y agua (2,41 ml) y se calentó la m.r. a 150°C durante 1 h con irradiación de microondas. Se repartió la m.r. entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica y se secó la f.o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones que contenían producto y se evaporaron. Se purificó el residuo adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 176 mg del compuesto 79 (25%) como una sal de HCl.

### Ejemplo B38

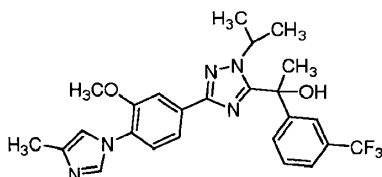
#### a) Preparación del compuesto 91



Se purgó una disol. del producto intermedio 113 (615 mg, 1,7 mmol), producto intermedio 71 (500 mg, 1,7 mmol),

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (705 mg, 5,1 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (196 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN (22 ml) y H<sub>2</sub>O (6 ml) con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se calentó la m.r. a 150°C durante 20 min. con irradiación de microondas. Tras enfriar, se eliminó el disolvente y se repartió el residuo entre DCM y H<sub>2</sub>O. Se separó la f.o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/EtOAc desde 50/50 hasta 0/100).  
 5 Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Se trituró el residuo con heptano para proporcionar: 0,30 g del compuesto 91 (38%).

b) Preparación del compuesto 89

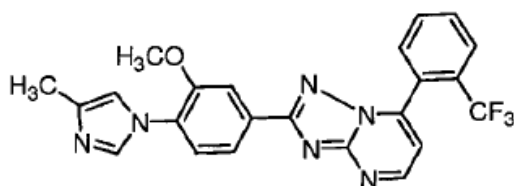


10

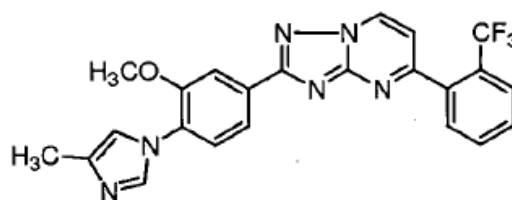
A una disol. del compuesto 91 (90 mg, 0,19 mmol) en THF (13 ml) se le añadió una disol. de MeMgBr en Et<sub>2</sub>O (3 M, 0,32 ml, 0,96 mmol) a 0°C. Se agitó la m.r. a 0°C durante 1 h y entonces se añadió gota a gota a una disol. ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la f.o. separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se evaporaron las fracciones de producto. Rendimiento: 49 mg del compuesto 89 (53%).  
 15

Ejemplo B39

20 a) Preparación del compuesto 290 y compuesto 291 (compuestos de referencia)



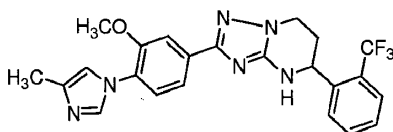
Compuesto 290



Compuesto 291

Partiendo del producto intermedio 122 (500 mg, 1,1 mmol), se obtuvieron los compuestos 290 y 291 según el procedimiento descrito en el ejemplo A41.b. Rendimiento: 36 mg del compuesto 290 (6%) y 96 mg del compuesto 291 (17%).  
 25

b) Preparación del compuesto 274 (compuesto de referencia)

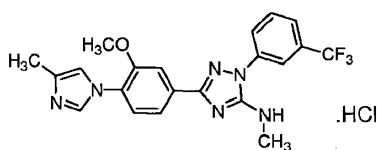


30

Se añadió el compuesto 291 (50 mg, 0,11 mmol) a una mezcla con agitación de Pd al 10%/C (20 mg) en MeOH (40 ml). Se agitó la m.r. a 25°C bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras absorberse 2 eq. de H<sub>2</sub>, se retiró 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: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se combinaron las fracciones de producto y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón claro. Rendimiento: 35 mg del compuesto 274 (71%).  
 35

Ejemplo B40

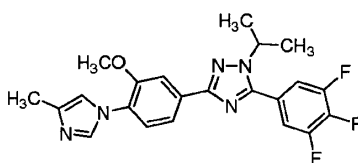
40 Preparación del compuesto 93



5 Se calentó una mezcla del producto intermedio 124 (380 mg, 1,18 mmol), productos intermedios 29-30 (412 mg) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (140 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de dioxano (4 ml) y una disol. ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (4 ml) a 150°C durante 15 min con irradiación de microondas. Tras enfriar, se filtró la m.r. sobre tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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 evaporaron. Rendimiento: 210 mg del compuesto 93 como sal de HCl (38%).

#### 10 Ejemplo B41

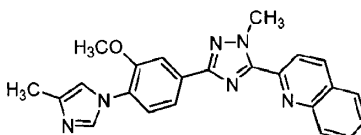
##### Preparación del compuesto 84



15 Se añadió Et<sub>3</sub>N (4,18 ml, 30,1 mmol) a una disol. del producto intermedio 2 (1 g, 3,01 mmol) y cloruro de 3,4,5-trifluorobenoilo (761 mg, 3,91 mmol) en tolueno (c.s.). Se calentó la m.r. a reflujo durante 2 h. Posteriormente, se añadió un 1 eq. más de cloruro de 3,4,5-trifluorobenoilo y se sometió a reflujo la m.r. durante 1 h. Posteriormente, se añadió isopropilhidrazina (1,14 g, 15 mmol) y se sometió a reflujo la m.r. durante 3 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH<sub>3</sub>) desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 100 mg del compuesto 84 (8%).

#### 25 Ejemplo B42

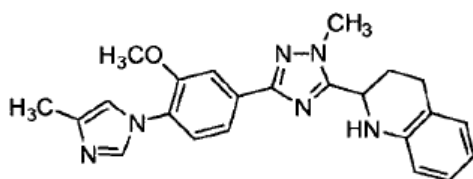
##### a) Preparación del compuesto 362



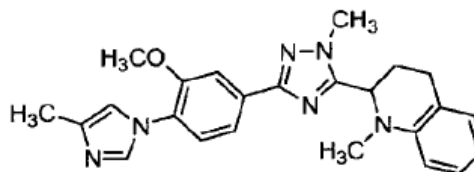
30 Se calentó una mezcla del producto intermedio 127 (140 mg, 0,48 mmol), producto intermedio 71 (171 mg, 0,58 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (201 mg, 1,45 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 mg, 0,048 mmol) en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) a 150°C durante 20 min con irradiación de microondas. Entonces, se añadieron más de producto intermedio 71 (171 mg, 0,58 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56 mg, 0,048 mmol) y se calentó la m.r. a 150°C durante 30 min con irradiación de microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separó la f.o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía 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 evaporaron. Rendimiento: 106 mg del compuesto 362 (55%).

##### b) Preparación del compuesto 365 y compuesto 366

40



Compuesto 365



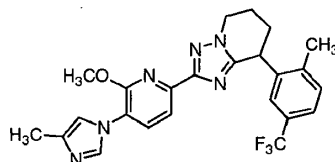
Compuesto 366

Se añadió MeOH (40 ml) a Pt/C al 5% (50 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió el compuesto 362 (100 mg, 0,252 mmol). Se agitó la m.r. a 50°C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 2 eq. de H<sub>2</sub>. Se retiró el catalizador por filtración sobre tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC

preparativa RP [Vydac Denali C18-10  $\mu\text{m}$ , 250 g, 5 cm]; fase móvil: un gradiente de (disol. de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0,25% en agua)/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ]. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 3,6 mg del compuesto 365 (3,6%) y 4,6 mg del compuesto 366 (4,4%).

## 5 Ejemplo B43

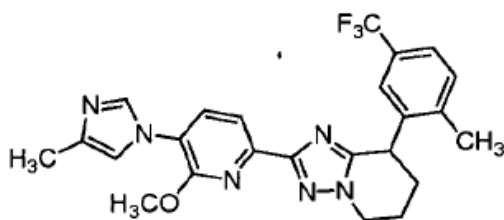
### a) Preparación del compuesto 372 (compuesto de referencia)



10 Se calentó una mezcla del producto intermedio 135 (200 mg, 0,56 mmol), producto intermedio 38 (171 mg, 0,54 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (64 mg, 0,056 mmol), en una mezcla de dioxano (4 ml) y una disol. ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (4 ml) a  $150^\circ\text{C}$  durante 20 min con irradiación de microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla a presión reducida, y se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida.

15 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 evaporaron. Se purificó el residuo adicionalmente mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel OD 20 x 250 mm). Fase móvil ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Se evaporaron las fracciones de producto. Rendimiento: 0,1 g del compuesto 372 (37%).

### 20 b) Preparación de los compuestos 342 y 343 (compuestos de referencia)



Compuesto 342: enantiómero R

Compuesto 342: enantiómero S

25 Se separó el compuesto 372 (100 mg) en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm). Fase móvil ( $\text{CO}_2$ , MeOH con el 0,2% de 2-propilamina). Se recogieron las fracciones de producto respectivas y se evaporaron para proporcionar el compuesto 342 (35 mg, enantiómero R) y el compuesto 343 (40 mg, enantiómero S).

30 Los compuestos 1 a 379 en las tablas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f y 1g enumeran los compuestos que se prepararon de manera análoga a uno de los ejemplos anteriores. En el caso de que no se indique forma de sal, se obtuvo el compuesto como base libre. En el caso de que no se indica estereoquímica específica para un centro estereogénico, se obtuvo el compuesto como mezcla racémica de los enantiómeros R y S. "Pr." se refiere al número de ejemplo según qué protocolo se sintetizó el compuesto. "N.º de comp." significa número de compuesto.

### 35 Tabla 1a

N.º de comp.	Pr.	X	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	R <sup>4c</sup>	L <sup>c</sup> -R <sup>5c</sup>	R <sup>6c</sup>
25	B8a	CH	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
13	B8b	CH	COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
26	B8a	CH	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		H

11	B7	CH	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		H
27	B7	CH	CH	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H
28	B7	N	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		H
29	B7	CH	COCH <sub>3</sub>	CH			H
12	B8a	CH	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		H
14	B8b	CH	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>

Tabla 1b

N.º de comp.	Pr.	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	R <sup>4a</sup>	L <sup>a</sup> -R <sup>5a</sup>	Estereoquímica y formas de sal
63	B2	COCH <sub>3</sub>	CH		H	.2HCl
65	B2	COCH <sub>3</sub>	CH		H	
3	B2	COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	
19	B12	COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	.2HCl
30	B12	COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>	.2HCl
69	B40	COCH <sub>3</sub>	N		CH <sub>3</sub>	
31	B12	COCH <sub>3</sub>	CH			.HCl
32	B12	COCH <sub>3</sub>	CH			.HCl
300	B38b	COCH <sub>3</sub>	CH			


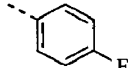
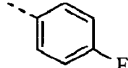

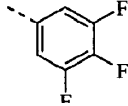
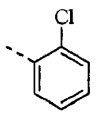

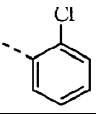

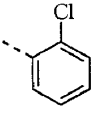
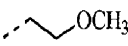
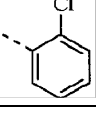

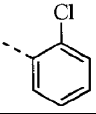
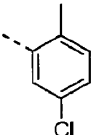

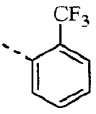
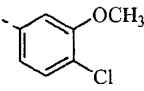
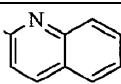
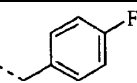
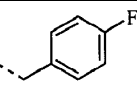
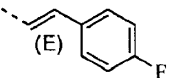
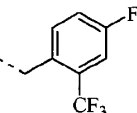
ES 2 519 565 T3


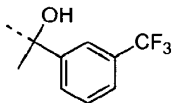
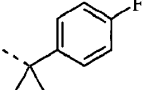
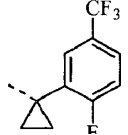
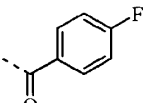

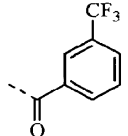
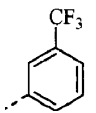

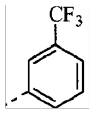

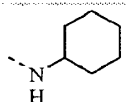
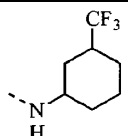
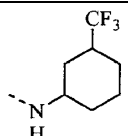
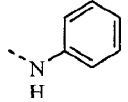
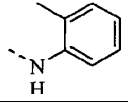
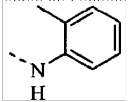
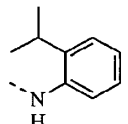
70	B35	COCH <sub>3</sub>	CH	H		
33	B1a	COCH <sub>3</sub>	CH	H		
34	B1b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
71	B25	COCH <sub>3</sub>	CH			
35	B9	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		CIS
301	B38a	COCH <sub>3</sub>	CH			.HCl .H <sub>2</sub> O
9	B5	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
36	B2b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
37	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			
38	B4b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
7	B4b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
39	B16	COCH <sub>3</sub>	CH			
68	B16	COCH <sub>3</sub>	N			.2HCl
72	B1b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
73	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			
74	B37	COCH <sub>3</sub>	CH			.2HCl .2,5H <sub>2</sub> O
75	B37	COCH <sub>3</sub>	CH			1,8HCl 1,5H <sub>2</sub> O

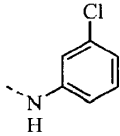
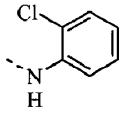
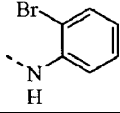
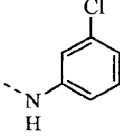
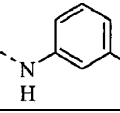
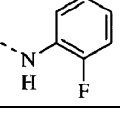
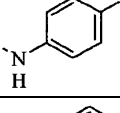
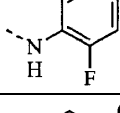
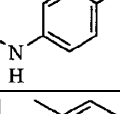
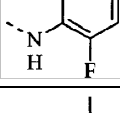
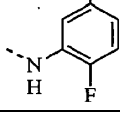
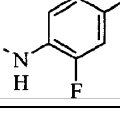
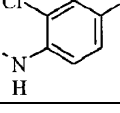
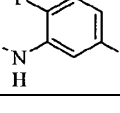


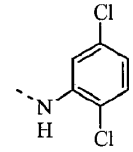
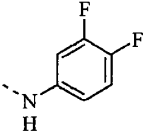
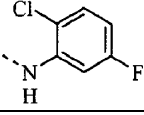
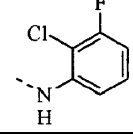
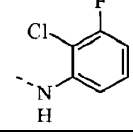
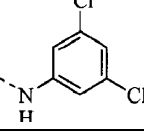
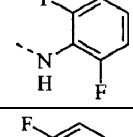
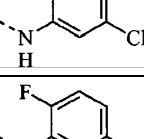
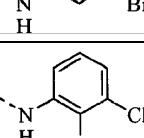
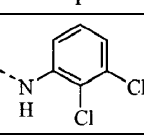
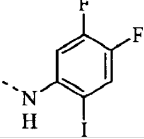
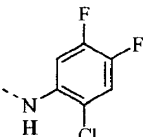

ES 2 519 565 T3

76	B40	COCH <sub>3</sub>	CH			
77	B37	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
78	B37	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.1,5HCl .2,5H <sub>2</sub> O
79	B37	COCH <sub>3</sub>	CH			.HCl
80	B37	COCH <sub>3</sub>	N			.HCl
365	B42b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
366	B42b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
81	B37	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
82	B37	COCH <sub>3</sub>	CH			.HCl
349	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.2HCl .H <sub>2</sub> O
325	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.2HCl. H <sub>2</sub> O
327	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
4	B3a	COCH <sub>3</sub>	CH	H		
40	B4b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
5	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			
83	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			.1,3HCl .H <sub>2</sub> O

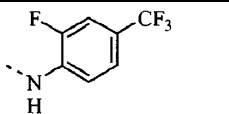
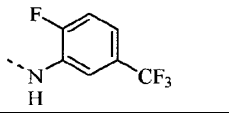
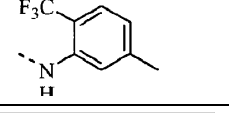
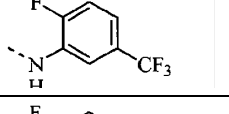
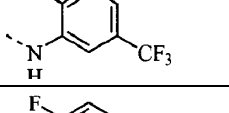
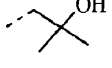
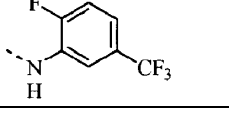
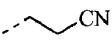
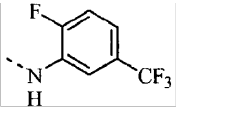
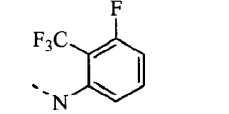
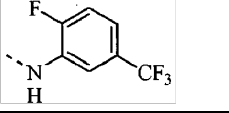
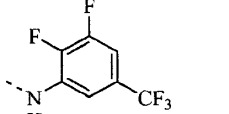
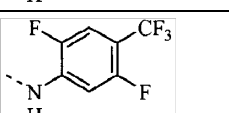
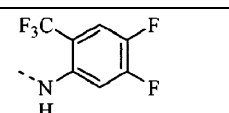
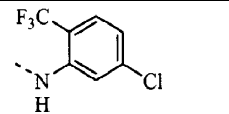
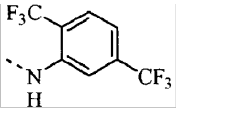
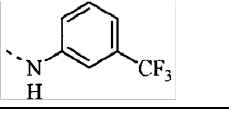
41	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			
42	B3a	COCH <sub>3</sub>	N	H		
84	B41	COCH <sub>3</sub>	CH			
2	B1b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
85	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			.2H <sub>2</sub> O .0,8HCl
86	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			.1,6H <sub>2</sub> O .1,2HCl
87	B3b	COCH <sub>3</sub>	CH			
66	B17	COCH <sub>3</sub>	CH			
88	B1b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
67	B17	COCH <sub>3</sub>	CH			.2HCl
43	B4b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
326	B42a	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
44	B4a	COCH <sub>3</sub>	CH	H		
22	B4b	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
45	B4	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		(E)
46	B4	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

89	B38b	COCH <sub>3</sub>	CH			
47	B4	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
90	B1	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
21	B14	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
91	B38a	COCH <sub>3</sub>	CH			
92	B40	COCH <sub>3</sub>	N			.HCl
93	B40	COCH <sub>3</sub>	CH			.HCl
94	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
95	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		CIS
96	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		TRANS
335	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
97	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
98	B18	COCF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
99	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

100	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
101	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
102	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.2HCl.H <sub>2</sub> O
103	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
104	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
105	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
106	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
107	B20	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
108	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
323	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
350	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
352	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
109	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
110	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

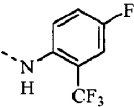
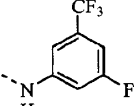
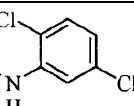
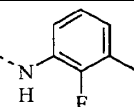
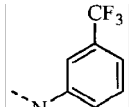
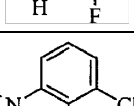
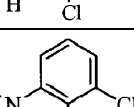
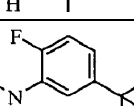
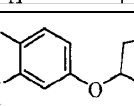
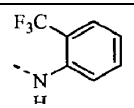
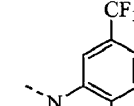
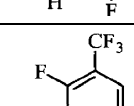
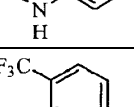
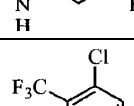
111	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
112	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
113	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
114	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
302	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
115	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
116	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
117	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
303	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
118	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
119	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
120	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
121	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

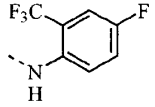
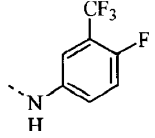
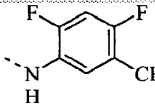
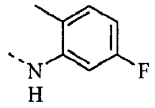
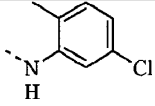
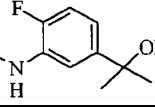

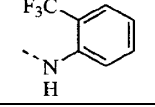
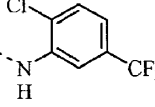

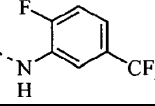

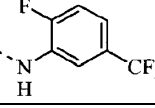
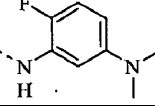
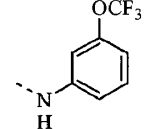
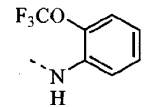
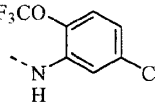
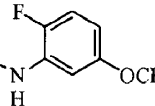
122	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
123	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
48	B9	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
124	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
125	B28	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
126	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
127	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
318	B18	COCH <sub>3</sub>	CF	CH <sub>3</sub>		
129	B26	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
130	B26	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
304	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
131	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
132	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
133	B20	COCH <sub>3</sub>	CH			

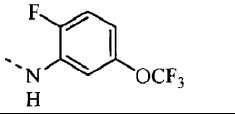
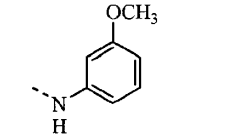
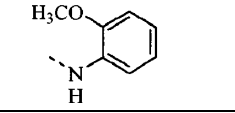
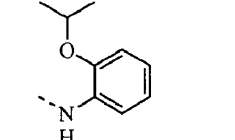
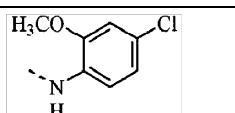
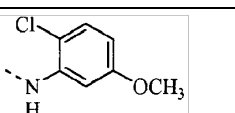
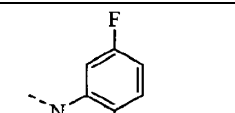
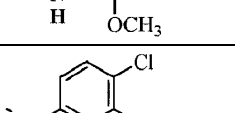
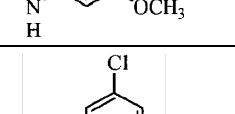
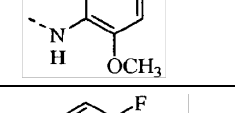
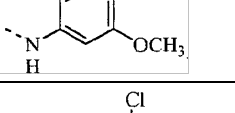
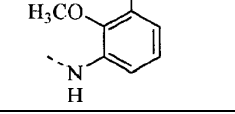
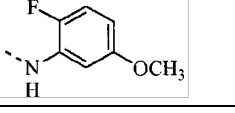
134	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
135	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
351	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
319	B20	C-CH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
320	B18	COCH <sub>3</sub>	CF	CH <sub>3</sub>		
136	B20	COCH <sub>3</sub>	CH			
137	B20	COCH <sub>3</sub>	CH			
138	B20	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
139	B18	COCF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
140	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
141	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
142	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
143	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
144	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
145	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		

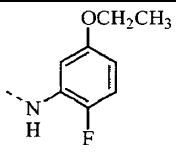
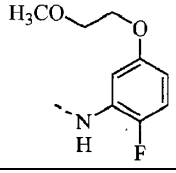
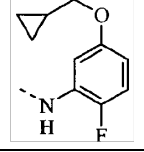
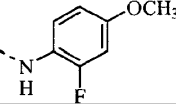
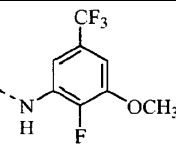
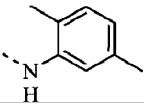
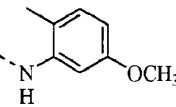
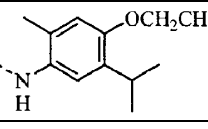
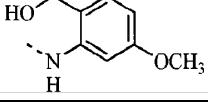
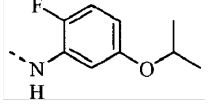
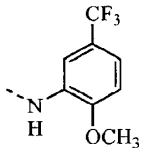
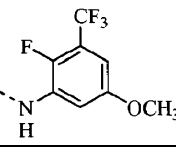
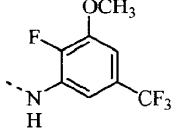
146	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
147	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
148	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
149	B20	CH	CH	CH <sub>3</sub>		
150	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
151	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
152	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
153	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
154	B19a B19b	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
15	B9	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
49	B9	COCH <sub>3</sub>	CH			
155	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
156	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
157	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		



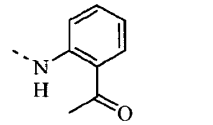
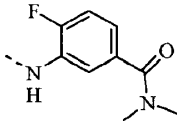

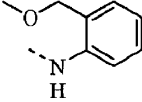
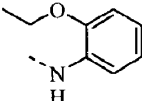
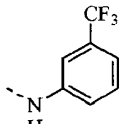
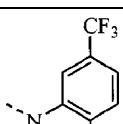
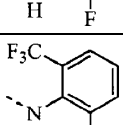
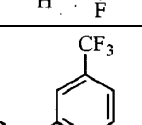
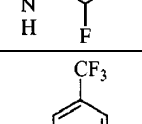
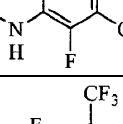
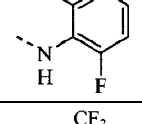
158	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
159	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
160	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
161	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
162	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
163	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
164	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
357	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
358	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
321	B18	C-CN	CH	CH <sub>3</sub>		
322	B18	C-CN	CH	CH <sub>3</sub>		
167	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
168	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
169	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

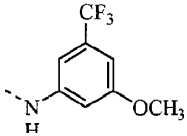
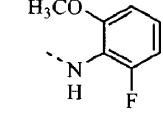
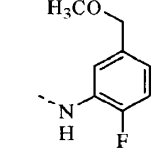
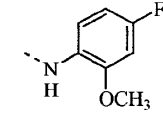
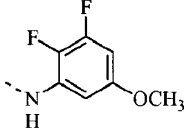
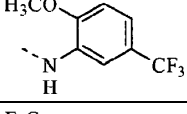
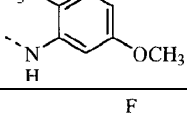
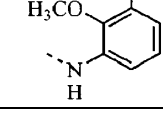
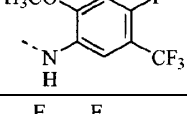
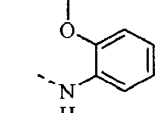
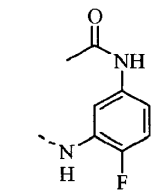
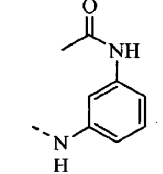
170	B20	CH	N	CH <sub>3</sub>		
171	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
172	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
173	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		2HCl
174	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
175	B22	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
176	B20	COCH <sub>3</sub>	CH			
177	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
178	B20	COCH <sub>3</sub>	CH			
179	B20	COCH <sub>3</sub>	CH			
180	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
181	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
182	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.2HCl.1,4H <sub>2</sub> O
183	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
184	B20	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		

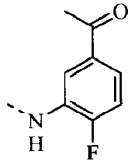
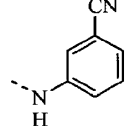
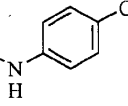
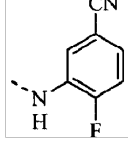
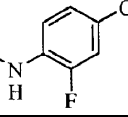
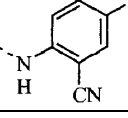
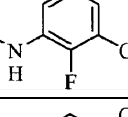
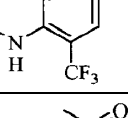
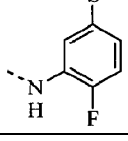
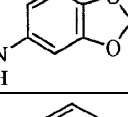
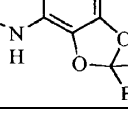
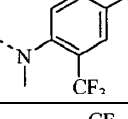
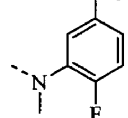
185	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
186	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
187	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
367	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
188	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
189	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
190	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
191	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
192	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
193	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
194	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
195	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
196	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

354	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
355	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
356	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
197	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
353	B19b	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
198	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
199	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
328	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
200	B23	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
307	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
201	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		
202	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
203	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

ES 2 519 565 T3

324	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.HCl
308	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
309	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
204	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.HCl.0,12H <sub>2</sub> O
205	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
206	B20	CH	CH	CH <sub>3</sub>		
207	B20	CH	CH	CH <sub>3</sub>		
208	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
209	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		
210	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
211	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
212	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

213	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
214	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
331	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
215	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
216	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
217	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
218	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
219	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
220	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
310	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
221	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
222	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

223	B21	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
224	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
225	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
226	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
227	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
228	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
229	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
230	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
330	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
231	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
317	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
50	B9	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
337	B19a	COCH <sub>3</sub>	N	CH <sub>3</sub>		

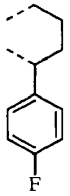
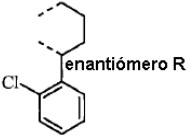
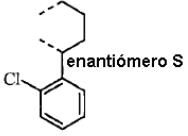
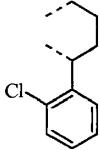
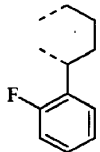
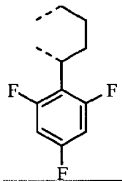
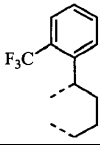
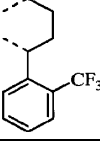
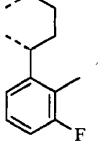
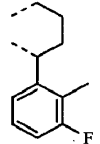
232	B24	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
233	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
234	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
235	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
236	B27	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
237	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
238	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
239	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
240	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
241	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
242	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
243	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
244	B20	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
245	B18	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		

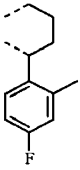
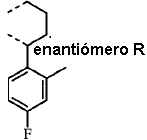
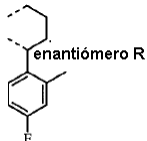
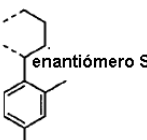
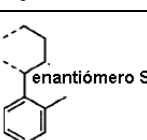
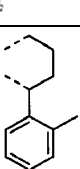
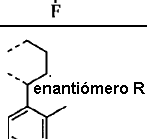
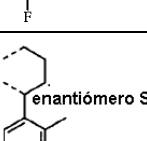
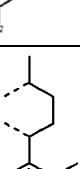
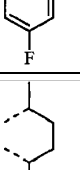


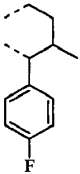
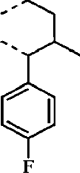
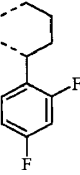

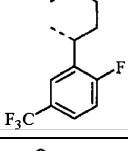
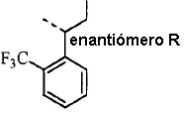
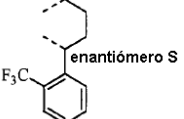
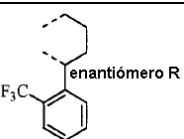
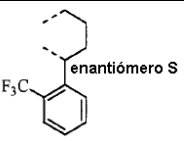
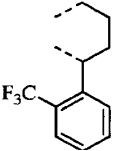
311	B38a	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
51	B9	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		enantiómero S
329	B38a	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
246	B37	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
247	B37	COCH <sub>3</sub>	CH			
248	B37	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		
249	B29	COCH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>		.2HCl .H <sub>2</sub> O

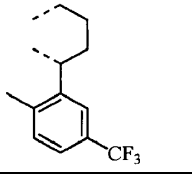

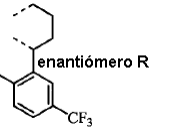
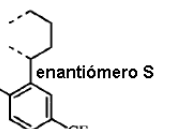
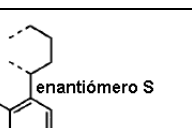
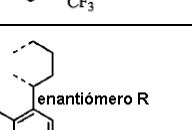
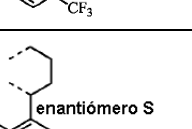
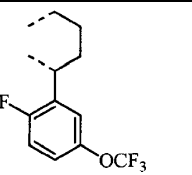
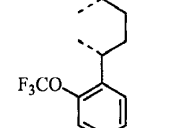
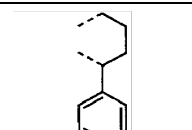
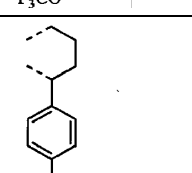
Tabla 1c

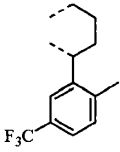
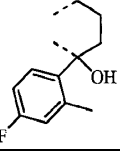
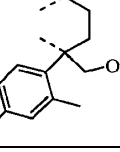
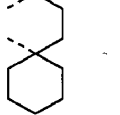
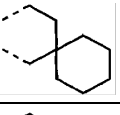
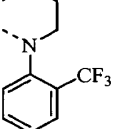
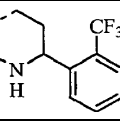
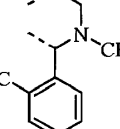
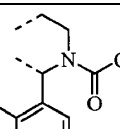
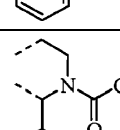
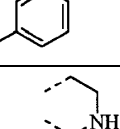
N.º de comp.	Pr.	A <sup>2</sup>		Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (RO)
250‡	B6	CH		
344‡	B30	CH		
251‡	B30	CH		
252‡	B30	CH		

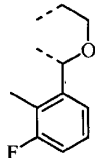
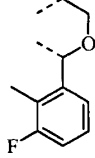
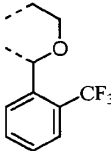
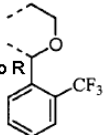
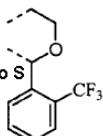
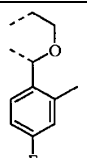
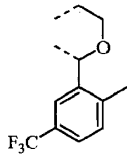
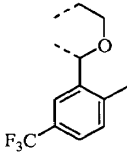
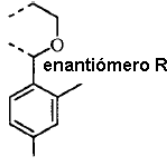
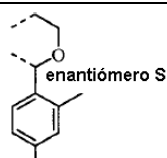
253‡	B30	N		
254‡	B31b	CH	 enantiómero R	enantiómero R RO: +61,64° (589 nm; 20°C; 0,4656% p/v; MeOH)
255‡	B31b	CH	 enantiómero S	enantiómero S RO: -61,54° (589 nm; 20°C; 0,4306% p/v; MeOH)
256‡	B11	CH		
257‡	B30	CH		
312‡	B30	CH		
336\$	B30	CH		
10‡	B6	CH		
378‡	B31a	CH		
379‡	B31a	N		

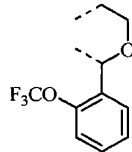
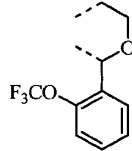
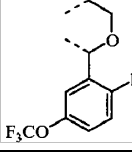
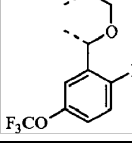
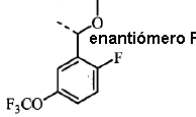
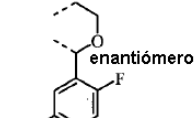
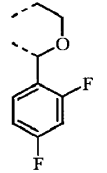
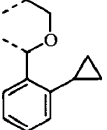
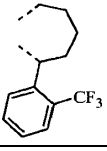
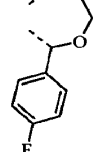
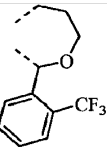
258‡	B31a	CH		
332‡	B31b	CH		enantiómero R RO: +74,19° (589 nm; 20°C; 0,3464% p/v; MeOH)
314‡	B31b	CH		.HCl enantiómero R
333‡	B31b	CH		enantiómero S RO: -72,59° (589 nm; 20°C; 0,3582% p/v; MeOH)
315‡	B31b	CH		.HCl enantiómero S
313‡	B30	N		
360‡	B31b	N		enantiómero R
361‡	B31b	N		enantiómero S
362‡	B30	N		CIS
363‡	B30	CH		CIS

368†	B30	N		CIS
369†	B30	CH		CIS
259†	B30	CH		
364†	B30	CH		
375†	B34b	CH		
260†	B32b	CH		enantiómero R RO: +89,14° (589 nm; 20°C; 0,1896% p/v; MeOH)
261†	B32b	CH		enantiómero S RO: -84,27° (589 nm; 20°C; 0,089% p/v; MeOH)
262†	B32b	N		enantiómero R RO: +79,31° (589 nm; 20°C; 0,3316% p/v; MeOH)
263†	B32b	N		enantiómero S RO: -79,81° (589 nm; 20°C; 0,3546% p/v; MeOH)
373†	B32a	N		

264†	B30	CH		
338†	B31b	CH		enantiómero R
339†	B31b	CH		enantiómero R .HCl
340†	B31b	CH		enantiómero S
341†	B31b	CH		enantiómero S .HCl
342†	B43b	N		enantiómero R
343†	B43b	N		enantiómero S
265†	B30	CH		
266†	B34b	CH		
267†	B34b	CH		
268†	B30	CH		

372‡	B43a	N		
269‡	B31c	CH		
334‡	B31d	CH		
270‡	B10	CH		
271‡	B10	CH		.1,8 HCl .2,2 H <sub>2</sub> O
18‡	B11	CH		
274‡	B39b	CH		
275‡	B34d	CH		
276‡	B34c	CH		
277‡	B34c	CH		
278‡	B34b	CH		

345‡	B33a	CH		
347‡	B33a	N		
279‡	B35	CH		
316‡	B33b	CH	enantiómero R 	enantiómero R
306‡	B33b	CH	enantiómero S 	enantiómero S
280‡	B33a	CH		
370\$	B33a	N		
371‡	B33a	CH		
305‡	B33b	CH	enantiómero R 	enantiómero R
166‡	B33b	CH	enantiómero S 	enantiómero S

346§	B33a	CH		
348‡	B33a	N		
374‡	B33a	N		
281‡	B33a	CH		
165‡	B33b	CH		enantiómero R
128‡	B33b	CH		enantiómero S
282‡	B33a	CH		
376‡	B33a	CH		
283‡	B35	CH		
284‡	B35	CH		
285‡	B35	CH		



17‡	B10	CH		
286‡	B34a	CH		
287‡	B34a	CH		
288‡	B34a	CH		
289‡	B34a	CH		
290‡	B39a	CH		
291‡	B39a	CH		
292‡	B34a	CH		
293‡	B34a	CH		
294‡	B34a	CH		
295‡	B36	CH		

‡ = compuesto de referencia

Tabla 1d

N.º de comp.	Pr.	A <sup>1</sup>	L <sup>b</sup> -R <sup>5b</sup>	R <sup>6b</sup>	Forma de sal y estereoquímica
52	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
6	B4a	COCH <sub>3</sub>		H	
54	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
8	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
296	B1b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
23	B1b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
55	B3a	COCH <sub>3</sub>		H	
56	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
57	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
297	B1a	COCH <sub>3</sub>		H	
298	B1b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
20	B13	COCH <sub>3</sub>		H	

58	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
59	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	(E)
60	B4b	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
24	B15	N		H	2HCl
16	B9	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
61	B9	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
62	B9	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	enantiómero S
53	B9	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	
64	B9	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CIS

Tabla 1e

N.º de comp.	Pr.	X	A <sup>1</sup>	L <sup>c</sup> -R <sup>5c</sup>	R <sup>4c</sup>	R <sup>6e</sup>
299	B7	N	COCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H

Tabla 1f

N.º de comp.	Pr.	X	A <sup>1</sup>	A <sup>3</sup>	L <sup>a</sup> -R <sup>5a</sup>	R <sup>4a</sup>

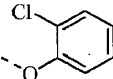
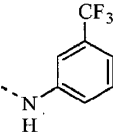
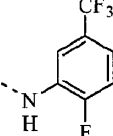
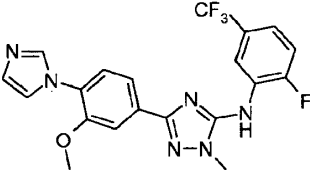
272	B16	N	COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>
273	B18	N	COCH <sub>3</sub>	CH		CH <sub>3</sub>
377	B20	CH	COCH <sub>3</sub>	CF		CH <sub>3</sub>

Tabla 1g

N.º de comp.	Pr.	Estructura
359	B20	

PARTE ANALÍTICA

5

CL-EM (cromatografía de líquidos/espectrometría de masas)*Procedimiento general A*

- 10 Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos (s) usando un tiempo de permanencia de 0,02 s. El voltaje de la aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó N<sub>2</sub> como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

*Procedimiento general B*

- 20 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 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 s usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó N<sub>2</sub> como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

*Procedimiento general C*

- 35 Se realizó la medición de HPLC usando un sistema de cromatografía de líquidos serie 1100 de Agilent que comprende una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector de UV y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un aparato de EM que se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de la aguja 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 N<sub>2</sub> como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Agilent Chemstation.

*Método de CL-EM 1*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC 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 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 un 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 (min) 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.

5

#### *Método de CL-EM 2*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 BEH (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron 2 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.

10

#### *Método de CL-EM 3*

Además del procedimiento general B: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna C18 Atlantis (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 2 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 un 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.

20

#### *Método de CL-EM 4*

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) de fase inversa en una columna C18 BEH (1,7 µm, 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/CH<sub>3</sub>CN 95/5; fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN) para ejecutar un 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 (min) y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

25

30

#### *Método de CL-EM 5*

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna C18 Xterra MS (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.

35

40

#### *Método de CL-EM 6*

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna C18 YMC-Pack ODS-AQ (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 H<sub>2</sub>O 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 espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1400. El volumen de inyección era de 10 µl. La temperatura de columna era de 35°C.

45

50

#### *Método de CL-EM 7*

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna C18 Xterra MS (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 1 min, el 100% de B 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.

55

60

#### Puntos de fusión

A menos que se indique lo contrario, 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.

65

## ES 2 519 565 T3

5 Se determinaron los p.f. para los compuestos 108-110, 113-115, 118, 119, 126, 135-137, 141, 147, 156, 161, 163, 164, 176, 179, 188, 190, 192, 194, 209, 215, 219, 225-227, 229, 230, 234, 237, 238, 241-243, 308, 309, 330, 335, 351, 352, 354-357, en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Se midieron los p.f. con una temperatura que oscilaba entre 50°C y 300°C, usando un gradiente de 10°C/minuto. Se leyó el valor del p.f. en una pantalla digital.

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

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

N.º de comp.	$R_t$	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º de comp.	$R_t$	$[M+H]^+$	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	1,00	366	2	n.d.	28	0,84	346	4	159,1
2	0,95	380	4	149,3	29	5,14	373	3	205,0
3	5,48	364	5	157,3	30	1,05	414	4	230,4
4	0,87	350	4	n.d.	31	1,09	392	4	n.d.
5	1,08	392	4	n.d.	32	1,19	442	4	202,2
6	1,01	400	4	n.d.	33	4,31	338	5	211,9
7	1,05	414	4	n.d.	34	1,00	352	4	122,3
8	1,10	414	4	127,9	35	0,88	383	4	n.d.
9	0,92	346	4	115,8	36	0,93	376	4	n.d.
10	1,08	454	4	218,0	37	1,09	404	4	n.d.
11	0,90	345	1	n.d.	38	1,17	414	2	n.d.
12	1,11	413	1	n.d.	39	1,19	442	4	n.d.
13	1,03	427	4	130,7	40	0,93	364	4	156,8
14	1,07	427	4	132,9	41	1,16	418	2	n.d.
15	5,78	447	5	147,7	42	n.d.	n.d.	n.d.	267,1
16	6,91	447	3	170,5	43	1,01	410	4	n.d.
17	1,01	372	4	n.d.	44	5,07	364	5	n.d.
18	0,97	455	4	211,6	45	1,02	390	4	190,7
19	0,97	414	4	n.d.	46	1,05	446	4	n.d.
20	0,95	396	4	262,6	47	1,00	404	4	n.d.
21	1,05	392	2	145,3	48	7,14	415	3	n.d.
22	6,08	378	3	123,7	49	1,16	475	4	n.d.
23	0,95	380	4	n.d.	50	1,10	461	4	128,2
24	0,93	386	1	n.d.	51	0,95	407	4	n.d.
25	0,68	283	1	n.d.	52	0,96	364	4	151,3
26	0,91	325	1	n.d.	53	1,01	461	4	135,3
27	0,67	345	2	n.d.	54	1,14	414	2	n.d.
55	1,07	362	2	n.d.	89	1,19	486	4	n.d.
56	0,92	376	4	n.d.	90	1,12	472	4	124,5
57	1,03	446	4	n.d.	91	1,34	470	4	n.d.
58	1,02	410	4	n.d.	92	0,95	430	4	218,4

ES 2 519 565 T3

59	0,99	390	4	172,9
60	1,00	404	4	n.d.
61	6,88	415	3	292,9
62	0,91	407	4	n.d.
63	0,97	400	4	150,3
64	0,96	383	4	193,8
65	1,08	400	4	n.d.
66	1,12	409	4	159,0
67	1,13	442	4	n.d.
68	6,17	443	5	n.d.
69	0,94	393	4	n.d.
70	1,18	504	4	n.d.
71	0,96	435	4	n.d.
72	1,09	456	4	136,1
73	1,25	456	4	n.d.
74	1,30	511	4	n.d.
75	6,51	449	5	n.d.
76	1,19	447	4	n.d.
77	1,15	429	4	170,3
78	1,17	429	4	n.d.
79	1,54	457	4	n.d.
80	6,66	458	5	n.d.
81	6,09	401	5	135,71
82	1,22	429	4	n.d.
83	1,08	392	4	n.d.
84	1,16	428	4	122,23
85	1,11	420	4	n.d.
86	1,08	448	4	n.d.
87	0,98	424	4	n.d.
88	0,99	394	2	135,7

93	0,93	429	2	n.d.
94	0,97	367	4	156,0
95	5,84	435	5	188,8
96	1,05	435	4	207,7
97	0,95	375	4	159,4
98	1,09	429	4	150,2
99	5,96	403	5	185,6
100	5,89	396	5	n.d.
101	5,86	395	5	n.d.
102	1,03	439	4	n.d.
103	1,02	395	4	212,72
104	0,96	379	4	222,18
105	0,93	379	4	158,6
106	0,94	379	4	221,5
107	0,85	380	4	204,7
108	2,36	395	6	231,8
109	2,21	413	6	163,2
110	2,10	397	6	196,0
111	1,12	429	4	n.d.
112	0,98	397	4	n.d.
113	2,35	413	6	181,1
114	2,22	413	6	168,4
115	2,68	430	6	273,0
116	0,84	397	4	n.d.
117	5,74	414	5	210,7
118	2,27	413	6	201,5
119	2,42	430	6	159,3
120	1,09	523	4	231,6
121	1,07	431	4	193,6
122	0,95	431	4	224,4

123	6,07	413	5	221,9
124	0,95	397	4	194,7
125	0,90	413	4	n.d.
126	2,30	413	6	249,3
127	0,96	475	4	231,5
128	1,06	490	4	n.d.
129	1,04	409	4	190,9
130	0,95	393	4	189,7
131	1,09	443	4	189,3
132	0,96	430	4	171,6

157	1,03	429	4	159,3
158	0,96	448	4	164,3
159	6,49	447	5	253,0
160	1,08	464	4	199,5
161	2,19	393	6	154,0
162	1,07	447	4	198,3
163	2,52	463	6	174,7
164	2,42	443	6	176,7
165	1,06	490	4	n.d.
166	0,98	420	4	n.d.

ES 2 519 565 T3

133	6,41	457	7	224,1
134	1,10	447	4	224,0
135	2,54	461	6	191,3
136	2,61	505	6	235,7
137	2,37	486	6	221,0
138	0,96	448	4	183,6
139	1,21	501	2	n.d.
140	1,11	465	4	237,0
141	2,36	465	6	158,7
142	1,09	465	4	157,2
143	1,15	463	4	174,9
144	6,24	497	7	177,9
145	1,16	497	4	n.d.
146	1,26	429	4	n.d.
147	2,37	443	6	152,8
148	1,07	417	4	242,6
149	1,03	417	4	186,6
150	6,77	497	5	n.d.
151	6,22	429	5	232,9
152	6,30	447	5	238,7
153	1,01	430	4	238,1
154	1,02	448	4	230,1
155	0,92	447	2	171,4
156	2,52	463	6	141,1

167	1,01	448	4	245,3
168	5,95	447	7	159,8
169	1,08	463	4	n.d.
170	0,90	418	4	228,4
171	1,03	448	4	235,2
172	1,08	465	4	230,5
173	1,00	393	4	n.d.
174	1,05	409	4	164,7
175	0,85	437	4	193,8
176	2,54	457	6	134,4
177	1,16	463	4	173,1
178	2,67	475	6	n.d.
179	2,81	489	6	139,0
180	5,84	422	5	213,2
181	1,09	445	4	229,0
182	5,94	445	5	n.d.
183	6,39	479	5	214,0
184	6,01	464	5	229,6
185	6,38	463	5	211,4
186	0,92	391	4	n.d.
187	0,97	391	4	n.d.
188	2,42	425	6	123,7
189	0,93	425	2	n.d.
190	2,25	409	6	164,6

191	6,07	425	5	262,8
192	2,40	425	6	201,3
193	0,93	409	4	234,1
194	2,28	425	6	137,7
195	0,84	409	4	208,8
196	0,85	427	4	211,7
197	2,03	409	6	n.d.
198	1,01	389	4	182,6
199	0,96	405	4	157,4
200	0,84	421	4	235,2
201	1,04	460	4	225,6
202	1,11	477	4	n.d.
203	1,02	477	2	232,0
204	5,71	405	5	n.d.
205	2,31	405	6	n.d.
206	1,05	399	4	251,2

225	2,05	386	6	272,8
226	2,04	404	6	237,9
227	2,03	404	6	249,7
228	1,97	404	6	n.d.
229	2,03	404	6	251,5
230	2,20	454	6	174,5
231	1,06	441	4	n.d.
232	1,05	565	4	n.d.
233	0,87	430	4	209,5
234	1,89	396	6	257,9
235	0,91	430	4	254,4
236	1,02	430	4	240,0
237	1,29	362	6	218,0
238	1,31	376	6	259,4
239	1,27	376	6	n.d.
240	1,04	430	4	n.d.



ES 2 519 565 T3

207	1,05	417	4	240,5
208	5,40	447	5	222,7
209	2,68	491	6	143,1
210	1,17	481	4	n.d.
211	0,98	465	4	212,53
212	1,15	481	4	275,1
213	6,37	459	5	234,7
214	0,86	409	4	184,6
215	2,12	409	6	180,1
216	0,89	427	4	211,6
217	1,10	459	4	210,6
218	1,07	459	4	n.d.
219	2,16	409	6	289,7
220	1,11	477	4	229,1
221	1,77	436	6	n.d.
222	1,76	418	6	n.d.
223	5,32	421	5	n.d.
224	0,90	386	4	n.d.

241	1,93	392	6	185,6
242	1,53	392	6	233,1
243	1,79	392	6	191,6
244	0,88	421	4	n.d.
245	0,90	375	4	196,0
246	1,12	430	4	105,3
247	1,24	424	4	163,1
248	1,06	396	4	134,7
249	1,14	446	4	78,4
250	1,02	406	4	n.d.
251	0,99	404	4	190,5
252	0,99	404	4	n.d.
253	5,35	404	5	191,0
254	1,05	420	4	n.d.
255	1,05	420	4	n.d.
256	1,05	420	4	n.d.
257	0,99	404	4	162,1
258	1,04	418	4	241,8

259	1,01	422	4	209,9
260	1,10	454	4	187,0
261	1,09	454	4	188,2
262	1,02	455	4	189,0
263	1,02	455	4	191,1
264	1,11	468	4	250,4
265	1,11	488	4	234,0
267	1,10	470	4	156,1
268	1,09	454	4	233,4
269	0,94	434	4	n.d.
270	1,08	378	4	142,9
271	6,05	378	5	n.d.
272	1,05	397	4	n.d.
273	1,31	430	4	n.d.
274	0,99	455	4	n.d.
275	6,02	469	5	154,26
276	5,36	497	5	n.d.
277	5,59	497	5	193,8
278	0,92	455	4	183,0
279	1,02	456	4	n.d.
280	0,99	420	4	173,7
281	1,07	490	4	232,1

294	1,03	451	4	176,9
295	1,04	415	4	210,7
296	1,19	428	4	111,9
297	1,03	380	4	235,2
298	1,05	394	2	132,8
299	0,80	346	4	252,1
300	5,89	436	5	191,5
301	0,84	438	4	n.d.
302	0,97	414	4	183,4
303	2,40	458	6	208,8
304	0,98	393	4	200,4
305	0,98	420	4	n.d.
306	1,02	456	4	n.d.
307	6,03	437	5	193,8
308	1,82	450	6	197,2
309	1,84	457	6	219,7
310	0,99	427	4	n.d.
311	5,83	443	5	166,9
312	1,00	440	4	192,7
313	n.d.	n.d.	-	217,7
314	0,99	418	2	n.d.
315	0,98	418	2	n.d.

ES 2 519 565 T3

282	0,93	424	4	n.d.	316	1,02	456	4	n.d.
283	1,19	468	4	n.d.	317	0,98	441	2	223,77
284	1,10	421	4	171,7	318	5,42	393	5	195,86
285	1,19	470	4	167,8	319	0,94	432	4	201,0
286	1,06	416	2	n.d.	320	1,06	465	4	195,9
287	1,27	466	4	140,7	321	1,03	424	4	n.d.
288	1,15	466	4	n.d.	322	1,05	442	4	249,7
289	1,20	465	4	n.d.	323	0,97	393	4	195,8
290	1,09	451	4	191,0	324	1,03	403	4	n.d.
291	1,11	451	4	193,4	325	0,96	403	4	155,9
292	1,26	383	4	184,1	326	1,15	397	4	197,9
293	1,25	451	4	184,2	327	5,75	417	5	153,2

328	1,18	461	4	157,1	354	2,31	423	6	191,0
329	1,16	457	4	177,1	355	2,13	453	6	180,4
330	1,78	441	6	187,4	356	2,45	449	6	159,2
331	0,92	423	4	157,2	357	2,76	465	6	205,5
332	1,02	418	4	n.d.	358	2,18	465	6	n.d.
333	1,02	418	4	n.d.	360	0,98	419	4	n.d.
334	0,93	448	4	n.d.	361	0,98	419	4	n.d.
335	2,09	361	6	205,5	362	1,11	433	4	n.d.
336	0,99	454	2	217,7	363	1,10	432	4	197,3
337	0,96	462	2	n.d.	364	1,00	434	4	179,3
338	1,10	468	4	n.d.	365	5,62	401	5	n.d.
340	1,10	468	4	n.d.	366	5,92	415	5	n.d.
342	1,05	469	4	n.d.	367	1,11	419	4	141,4
343	1,05	469	4	n.d.	368	0,97	419	4	203,3
344	1,03	400	4	n.d.	369	1,04	418	4	222,8
345	1,00	420	4	n.d.	370	1,03	471	4	223,8
346	1,04	472	4	142,2	371	1,09	470	4	235,9
347	0,95	421	4	204,9	373	0,96	455	2	n.d.
348	0,98	473	4	194,8	374	1,01	491	4	219,9
349	5,93	401	5	148,6	375	1,08	472	4	n.d.
350	2,22	393	6	n.d.	376	1,04	428	4	n.d.
351	2,43	443	6	140,8	377	6,18	465	5	237,8
352	2,21	393	6	240,9	378	1,00	418	2	n.d.
353	5,84	478	5	220,3	379	0,96	419	4	n.d.

RMN

- 5 Para varios compuestos, se registraron los espectros de <sup>1</sup>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* (clorofórmio deuterado, CDCl<sub>3</sub>) o DMSO-*d*<sub>6</sub> (DMSO deuterado, dimetil-*d*<sub>6</sub>-sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se

## ES 2 519 565 T3

notifican en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Los resultados se muestran en la tabla 2b.

N.º de comp.	Resultado de RMN
3	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 7,45 (t, <i>J</i> =8,80 Hz, 2 H) 7,48 (d, <i>J</i> =8,22 Hz, 1 H) 7,72 (dd, <i>J</i> =7,92, 1,76 Hz, 1 H) 7,74 (dd, <i>J</i> =8,95, 4,84 Hz, 2 H) 7,78 (d, <i>J</i> =1,47 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H).
4	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,38 (t, <i>J</i> =8,6 Hz, 2 H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,76 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 8,14 (dd, <i>J</i> =8,7, 5,5 Hz, 2 H), 14,59 (s. a., 1 H).
5	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,50 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6 H), 2,17 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,67 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H), 7,19 (t, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H), 7,45 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 2 H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,73 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,75-7,80 (m, 3 H), 7,83 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H).
9	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 7,19 (s. a., 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,58-7,63 (m, 3 H), 7,73 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,84 (s. a., 1 H), 7,85-7,87 (m, 2 H).
10	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,90-2,05 (m, 1 H) 2,10-2,21 (m, 1 H) 2,23-2,33 (m, 4 H) 2,41-2,53 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,32-4,41 (m, 2 H) 4,74 (dd, <i>J</i> =7,87, 6,26 Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,00 (d, <i>J</i> =7,67 Hz, 1 H) 7,24 (d, <i>J</i> =7,67 Hz, 1 H) 7,39 (t, <i>J</i> =7,67 Hz, 1 H) 7,47 (t, <i>J</i> =7,06 Hz, 1 H) 7,65-7,76 (m, 4 H).
11	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 6,94 (s, 1 H) 7,20 (d, <i>J</i> =8,05 Hz, 1 H) 7,27-7,31 (m, 1 H) 7,41 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 2 H) 7,53 (dd, <i>J</i> =8,05, 1,46 Hz, 1 H) 7,58-7,69 (m, 2 H) 7,70 (d, <i>J</i> =1,10 Hz, 1 H) 7,71 (d, <i>J</i> =1,46 Hz, 1 H).
12	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,05-7,12 (m, 1 H) 7,40 (d, <i>J</i> =8,07 Hz, 1 H) 7,54 (d, <i>J</i> =7,67 Hz, 1 H) 7,58-7,69 (m, 2 H) 7,73 (d, <i>J</i> =1,21 Hz, 1 H) 7,78 (d, <i>J</i> =1,61 Hz, 1 H) 7,97-8,10 (m, 2 H) 12,24 (s. a., 1 H).
13	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 3,61 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,20 (s, 1 H) 7,39 (dd, <i>J</i> =8,28, 1,82 Hz, 1 H) 7,49-7,53 (m, 2 H) 7,76-7,83 (m, 4 H) 7,84 (d, <i>J</i> =1,21 Hz, 1 H).
18	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,39 (s. a., 2 H) 3,67 (s. a., 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,30 (s. a., 2 H) 6,91 (s, 1 H) 7,19 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,46-7,54 (m, 2 H) 7,55-7,61 (m, 2 H) 7,61-7,69 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H).
19	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 2,37 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 7,70 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,79 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,90 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,97 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 15,23 (s. a., 1 H).
25	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,01-2,23 (m, 9 H) 3,88 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,38 (d, <i>J</i> =8,42 Hz, 1 H) 7,51 (d, <i>J</i> =8,05 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 12,18 (s. a., 1 H).
26	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0,90 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H), 1,89 (spt, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,37 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,53 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H), 12,12 (s. a., 1 H).
27	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,19 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,23 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,34 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1 H), 7,41 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 2 H), 8,15 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 11,65 (s. a., 1 H).
30	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,37 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 7,72 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 7,79 (t, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,84 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,88 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 7,95 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 9,44 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 15,21 (s. a., 1 H).
31	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,27 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6 H), 2,37 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 3 H), 3,11 (spt, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 7,47 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 2 H), 7,71 (dd, <i>J</i> =8,8, 5,1 Hz, 2 H), 7,71 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,78 (t, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,82 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 9,44 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H).
34	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,22-1,34 (m, 1 H), 1,35-1,47 (m, <i>J</i> =12,6, 12,6, 12,4, 2,9, 2,9 Hz, 2 H), 1,52-1,63 (m, <i>J</i> =12,5, 12,3, 12,3, 3,1 Hz, 2 H), 1,72 (d, <i>J</i> =12,2 Hz, 1 H), 1,81 (dt, <i>J</i> =12,7, 3,2 Hz, 2 H), 1,89 (d, <i>J</i> =12,7 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,93 (tt, <i>J</i> =11,5, 3,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,14-7,17 (m, <i>J</i> =1,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,63 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H).

ES 2 519 565 T3

36	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 7,17 (dd, <i>J</i> =7,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,45-7,56 (m, 2 H), 7,73 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H).
37	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,50 (d, <i>J</i> =6,46 Hz, 6 H) 2,17 (d, <i>J</i> =0,88 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,71 (spt, <i>J</i> =6,46 Hz, 1 H) 7,15-7,20 (m, 2 H) 7,21-7,23 (m, 1 H) 7,24-7,27 (m, <i>J</i> =7,63, 0,88, 0,73, 0,73 Hz, 1 H) 7,48 (d, <i>J</i> =8,22 Hz, 1 H) 7,52 (t, <i>J</i> =7,92 Hz, 1 H) 7,73 (dd, <i>J</i> =7,92, 1,76 Hz, 1 H) 7,78 (d, <i>J</i> =1,76 Hz, 1 H) 7,83 (d, <i>J</i> =1,17 Hz, 1 H).
38	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,19 (s, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,70 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 7,81 (dd, <i>J</i> =6,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H), 7,86-7,94 (m, 2 H), 8,01 (dd, <i>J</i> =6,9, 1,5 Hz, 1 H).
39	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,52 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,68 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,75 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,86 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H).
40	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 7,18 (t, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H), 7,44 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2 H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,72 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> =8,8, 5,3 Hz, 2 H).
41	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,60-1,71 (m, 2 H), 1,88-2,00 (m, 2 H), 2,00-2,15 (m, H), 2,17 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,83 (quin, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H), 7,18 (t, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H), 7,44 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 2 H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,72 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,79 (dd, <i>J</i> =8,8, 5,4 Hz, 2 H), 7,83 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H).
42	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,18 (s, 3 H), 4,13 (s, 3 H), 7,27-7,43 (m, 3 H), 7,84 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 8,15 (dd, <i>J</i> =8,8, 5,9 Hz, 2 H), 14,73 (s. a., 1 H).
48	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,16 (s, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,60-7,68 (m, 3 H), 7,69 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H).
51	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,52 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,99 (qd, <i>J</i> =7,2, 7,1 Hz, 1 H), 6,93 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,14 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2 H), 7,13 (s. a., 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,46-7,54 (m, 3 H), 7,59 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 7,78 (s. a., 1 H).
52	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,18 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 7,23 (t, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H), 7,32 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2 H), 7,51 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,09 (dd, <i>J</i> =8,8, 5,6 Hz, 2 H).
54	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,18 (d, <i>J</i> =0,73 Hz, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 7,24 (t, <i>J</i> =1,10 Hz, 1 H) 7,52 (dd, <i>J</i> =8,05, 1,83 Hz, 1 H) 7,60 (d, <i>J</i> =8,05 Hz, 1 H) 7,64 (d, <i>J</i> =1,83 Hz, 1 H) 7,71 (t, <i>J</i> =7,68 Hz, 1 H) 7,80 (t, <i>J</i> =7,32 Hz, 1 H) 7,87-7,95 (m, 3 H).
61	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 7,22 (t, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> =11,1, 6,2 Hz, 2 H), 7,46 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> =10,3 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H).
62	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,40 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,65-4,76 (m, 1 H), 6,57 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H), 7,11 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,41-7,47 (m, 3 H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H).
65	(600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 6,99 (s, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,88-7,91 (m, 2 H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H).
66	(600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,52 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,29 (spt, <i>J</i> =6,6 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,43 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H), 7,46-7,53 (m, 2 H), 7,56 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82-7,88 (m, 2 H).
67	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,43 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,23 (spt, <i>J</i> =6,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H), 7,81 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 7,89 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H), 7,92 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 9,44 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H), 15,37 (s. a., 1 H).
97	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,15 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 6,99 (td, <i>J</i> =7,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,14 (t, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H), 7,18 (td, <i>J</i> =7,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H), 7,56 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H).
98	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,31 (d, <i>J</i> =0,7 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 5,95 (s, 1 H) 6,95 (t, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H) 7,02 (td, <i>J</i> =7,3, 1,1 Hz, 1 H) 7,18-7,26 (m, 2 H) 7,39 (dd, <i>J</i> =8,8, 1,1 Hz, 1 H) 7,42 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 8,08 (dd, <i>J</i> =8,4, 1,8 Hz, 1 H) 8,12 (quin, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H).

ES 2 519 565 T3

107	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 6,97-7,09 (m, 1 H) 7,13-7,22 (m, 1 H) 7,22-7,31 (m, 2 H) 7,67 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,80-7,91 (m, 2 H) 7,94 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H).
128	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,15-4,28 (m, 1 H) 4,31-4,56 (m, 3 H) 6,17 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,13-7,32 (m, 4 H) 7,66-7,73 (m, 3 H).
129	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 7,10-7,23 (m, 3 H) 7,34 (dd, <i>J</i> =7,0, 2,2 Hz, 1 H) 7,41 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,55 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,5 Hz, 1 H) 7,62 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H).
138	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,18 (s, 3 H) 6,69-6,91 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,47 (td, <i>J</i> =8,3, 5,7 Hz, 1 H) 7,53-7,58 (m, 1 H) 7,64 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,85 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H).
154	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,33-7,44 (m, 1 H) 7,53 (dd, <i>J</i> =11,0, 8,8 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,87-8,00 (m, 2 H) 8,59 (dd, <i>J</i> =7,7, 2,2 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H).
155	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,11-7,18 (m, 2 H), 7,29 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,55 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,64 (td, <i>J</i> =8,4, 6,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H).
157	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,50 (s. a., 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,13 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 7,31 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,55 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 7,63 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,73-7,77 (m, 3 H) 7,81 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H).
162	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 7,18 (s, 1 H) 7,34-7,43 (m, 1 H) 7,47 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,53 (dd, <i>J</i> =10,6, 8,8 Hz, 1 H) 7,59 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 7,82 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H) 8,52 (dd, <i>J</i> =7,7, 2,2 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H).
167	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,31-7,45 (m, 2 H) 7,69 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,91 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,13-8,28 (m, 1 H) 9,14 (s, 1 H).
173	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,79 (td, <i>J</i> =8,4, 2,6 Hz, 1 H) 7,19-7,28 (m, 1 H) 7,43 (dd, <i>J</i> =11,3, 2,8 Hz, 1 H) 7,65 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,68 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Hz, 1 H) 7,74 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H) 7,75 (t, <i>J</i> =1,2 Hz, 1 H) 8,43 (s. a., 1 H) 9,40 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H) 15,35 (s. a., 1 H).
184	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 7,01 (dt, <i>J</i> =8,7, 3,3 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,42 (dd, <i>J</i> =11,0, 9,1 Hz, 1 H) 7,66 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,91-7,98 (m, 2 H) 8,20 (dd, <i>J</i> =7,0, 2,6 Hz, 1 H) 9,15 (s, 1 H).
198	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 6,81 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H) 7,09 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,17 (s. a., 1 H) 7,41 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,55 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,5 Hz, 1 H) 7,63 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 7,80 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H).
199	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 5,89 (s, 1 H) 6,55 (dd, <i>J</i> =8,1, 2,6 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,05-7,14 (m, 2 H) 7,30 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1 H) 7,71-7,76 (m, 3 H).
200	(400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 2,93 (s. a., 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,78 (s, 2 H), 6,50 (dd, <i>J</i> =8,3, 2,6 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,03 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1 H), 7,29 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1 H), 7,75 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> =1,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> =2,6 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).
203	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,14 (dd, <i>J</i> =6,8, 1,6 Hz, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,47 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,58 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,68 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 7,82 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H) 8,06 (dd, <i>J</i> =6,4, 1,3 Hz, 1 H) 9,15 (s. a., 1 H).
211	(360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,38 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,40-7,49 (m, 2 H) 7,57 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1 H) 7,61-7,73 (m, 1 H) 7,79 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H) 9,14 (s, 1 H).
258	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,89-2,15 (m, 2 H) 2,15-2,36 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,24-4,44 (m, 2 H) 4,54 (t, <i>J</i> =6,0 Hz, 1 H) 6,69 (dd, <i>J</i> =8,6, 5,7 Hz, 1 H) 6,81 (td, <i>J</i> =8,4, 2,6 Hz, 1 H) 6,91-6,97 (m, 2 H) 7,26 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1 H) 7,71-7,76 (m, 3 H).
261	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,86-2,06 (m, 1 H) 2,08-2,23 (m, 1 H) 2,23-2,36 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 2,41-2,55 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,36-4,43 (m, 2 H) 4,69-4,79 (m, 1 H) 6,90-6,97 (m, 1 H) 7,01 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,23-7,28 (m, 1 H) 7,40 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,48 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 7,66-7,72 (m, 2 H) 7,72-7,77 (m, 2 H).
263	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,89-2,05 (m, 1 H) 2,05-2,22 (m, 1 H) 2,23-2,37 (m, 4 H) 2,39-2,56 (m, 1 H) 4,16 (s, 3 H) 4,40-4,48 (m, 2 H) 4,76 (dd, <i>J</i> =7,7, 6,6 Hz, 1 H) 6,94-7,01 (m, 2 H) 7,39 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 7,46 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 1 H) 7,56 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H) 7,69-7,76 (m, 2 H) 7,81 (d, <i>J</i> =1,1 Hz, 1 H).

264	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,90-2,06 (m, 1 H) 2,06-2,27 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,25-4,47 (m, 2 H) 4,59 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=1,1 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,25-7,30 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,63-7,78 (m, 3 H).
265	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,97-2,12 (m, 1 H) 2,12-2,27 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,36-2,53 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,35 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 4,61 (t, J=7,0 Hz, 1 H) 6,89 (dd, J=6,2, 2,2 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,06-7,20 (m, 2 H) 7,29 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,67-7,78 (m, 3 H).
266	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,00-2,25 (m, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,35 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,68 (t, J=6,5 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,98 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,18-7,24 (m, 1 H) 7,27-7,38 (m, 3 H) 7,68-7,76 (m, 3 H).
267	(360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1,87-2,13 (m, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,24-2,39 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,19-4,42 (m, 2 H) 4,49 (t, J=7,0 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,23-7,33 (m, 3 H) 7,42 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=1,5 Hz, 1 H).
269	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,95 (s, 3 H) 2,01-2,15 (m, 1 H) 2,22-2,28 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,43-2,62 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 4,15-4,30 (m, 1 H) 4,44 (s, 1 H) 6,84 (dd, J=9,5, 2,6 Hz, 1 H) 6,88-6,97 (m, 2 H) 7,14 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,59-7,70 (m, 3 H) 7,76 (s, 1 H).
275	(360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 3,09 (td, J=11,8, 4,2 Hz, 1 H) 3,30-3,42 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,32-4,40 (m, 1 H) 4,41-4,51 (m, 1 H) 4,83 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,53-7,61 (m, 3 H) 7,61-7,69 (m, 1 H) 7,78 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,1 Hz, 1 H).
279	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,30 (d, J=0,7 Hz, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,15-4,27 (m, 1 H) 4,33-4,45 (m, 2 H) 4,47-4,59 (m, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 6,94 (t, J=1,1 Hz, 1 H) 7,27-7,33 (m, 2 H) 7,48-7,59 (m, 2 H) 7,66-7,76 (m, 3 H) 7,77-7,83 (m, 1 H).
280	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,07-4,18 (m, 1 H) 4,25-4,51 (m, 3 H) 6,10 (s, 1 H) 6,87 (td, J=8,4, 2,9 Hz, 1 H) 6,95 (t, J=1,1 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J=9,7, 2,4 Hz, 1 H) 7,07 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,67-7,78 (m, 3 H).
317	(360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 7,06 (dd, J=8,2, 0,9 Hz, 1 H) 7,14-7,23 (m, 2 H) 7,43 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J=8,4, 0,7 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H).
318	(360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,79 (s, 6 H) 7,00 (td, J=7,3, 1,1 Hz, 1 H) 7,14-7,25 (m, 3 H) 7,32 (dd, J=8,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=8,4, 7,7 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,1 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).
322	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,57 (d, J=3,7 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,18-7,34 (m, 2 H) 7,50 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=1,1 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 8,65 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1 H).
333	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,90-2,03 (m, 1 H) 2,03-2,14 (m, 1 H) 2,15-2,27 (m, 1 H) 2,27-2,37 (m, 4 H) 2,41 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,24 - 4,45 (m, 2 H) 4,54 (t, J=6,0 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1 H) 6,75-6,86 (m, 1 H) 6,89-6,99 (m, 2 H) 7,27 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,64-7,79 (m, 3 H).
343	(360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,92-2,05 (m, 1 H) 2,06-2,29 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,32-2,44 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 4,33-4,53 (m, 2 H) 4,61 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,34 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H).
353	(360 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 7,14 (dd, J=7,0, 1,8 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,64 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,83-8,01 (m, 2 H) 8,12 (dd, J=6,4, 2,0 Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H).

## FARMACOLOGÍA

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

5

#### A1) Método 1

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

10

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<sup>5</sup> células/ml un día antes de la adición de los compuestos. Se añadieron compuestos a las células en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con

15

el 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024) durante 18 h. Se sometieron a ensayo los medios mediante dos ELISA de tipo sándwich, para determinar Aβ42 y Aβ total. Se sometió a ensayo la toxicidad de los compuestos mediante reactivo de proliferación celular WST-1 (Roche, 1 644 807) según el protocolo del fabricante.

- 5 Para cuantificar la cantidad de Aβ42 en el sobrenadante celular, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (Innotest® β-Amyloid<sub>(1-42)</sub>, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de Aβ42 esencialmente según el protocolo del fabricante. En resumen, se prepararon los patrones (diluciones de Aβ1-42 sintético) en Eppendorf de polipropileno con concentraciones finales de hasta 3,9 pg/ml (etapa de dilución de 1/2). Se añadieron muestras, patrones y blancos (100 μl) a la placa recubierta con anticuerpo anti-Aβ42 provista con el kit (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno). Se permitió que la placa se incubara 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-Aβ selectivo (3D6 biotinilado) y se incubó durante un mínimo de 1 hora (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 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 ELISA con un filtro de 450 nm.
- 10
- 15
- 20 Para cuantificar la cantidad de Aβ total en el sobrenadante celular, se añadieron muestras y patrones a una placa recubierta con 6E10. Se permitió que la placa se incubara 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-Aβ selectivo (4G8 biotinilado) 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 30 minutos después por una adición de sustrato de peroxidasa fluoregénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL).
- 25

Para obtener los valores indicados en la tabla 3a, se calcularon los datos como porcentaje de la cantidad máxima de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba. Se analizaron las curvas de dosis-respuesta sigmoideas usando análisis de regresión no lineal representándose gráficamente el porcentaje del control frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar la CI<sub>50</sub>. Los valores indicados en la tabla 3a son valores de CI<sub>50</sub> promedio.

30

Los valores de CI<sub>50</sub> se muestran en la tabla 3a.

35

N.º de comp.	CI <sub>50</sub> de Aβ42 (μM)	CI <sub>50</sub> de Aβ total (μM)
24	1,45	>3
11	0,11	>3
25	2,51	>3
26	0,76	>3
27	0,17	>10
12	0,09	>3
28	>3	>3
13	1,05	>3
14	0,50	>3
29	0,19	>3
3	0,49	>3
9	0,79	>30
299	>3	>3
15	0,25	11,48

#### A2) Método 2

Se llevó a cabo el examen usando células SKNBE2 que llevaban la APP 695 de tipo natural, hechas crecer en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM) proporcionado por Invitrogen (n.º de cat. 10371-029) que contenía suero al 5%/Fe complementado con el 1% de aminoácidos no

40

## ES 2 519 565 T3

esenciales, 1-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades/ml) en estreptomycin 50 µg/ml. Se hicieron crecer las células hasta casi la confluencia.

5 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  $10^4$  células/pocillo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) complementado con el 1% de glutamina (Invitrogen, 25030-024), el 1% de aminoácidos no esenciales (NEAA), penicilina 50 U/ml en estreptomycin 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>. El siguiente día se sometieron a ensayo los medios mediante dos inmunoensayos de tipo sándwich, para determinar Aβ42 y Aβ total.

15 Se cuantificaron las concentraciones de Aβ total y Aβ42 en el sobrenadante celular usando la tecnología AphaLisa (Perkin Elmer). AphaLisa es un ensayo de tipo sándwich que usa anticuerpo biotinilado unido a perlas donadoras recubiertas con estreptavidina y anticuerpo conjugado con 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.

20 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.

25 Para obtener los valores notificados en la tabla 3b, se calcularon los datos como el porcentaje de la cantidad máxima de amiloide beta 42 medida en ausencia del compuesto de prueba. Se analizaron 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>.

30 Los valores de CI<sub>50</sub> se muestran en la tabla 3b (Aβ tot significa Aβ total).

N.º de comp.	CI <sub>50</sub> de Aβ42 (µM)	CI <sub>50</sub> de Aβ tot (µM)	N.º de comp.	CI <sub>50</sub> de Aβ42 (µM)	CI <sub>50</sub> de Aβ tot (µM)	N.º de comp.	CI <sub>50</sub> de Aβ42 (µM)	CI <sub>50</sub> de Aβ tot (µM)
2	0,468	>10	5	0,170	>10	8	4,266	>10
3	0,417	>10	6	0,309	>10	9	0,603	>10
4	0,646	>10	7	0,117	>10	10	0,025	8,318

11	0,182	>10	61	4,786	>10	109	0,117	>10
12	0,033	3,631	62	3,236	>10	110	0,091	>10
13	0,724	>10	63	1,349	>10	111	0,013	>10
14	0,282	5,248	64	>10	>10	112	0,129	9,12
15	0,050	>10	65	2,239	>10	113	0,060	>10
16	0,309	>10	66	0,562	>10	114	0,056	>10
17	0,407	>10	67	0,200	9,550	115	0,102	>10
18	0,076	>10	68	0,135	>10	116	0,200	>10
19	0,162	>10	69	1,259	>10	117	0,060	>10
20	0,257	>10	70	0,309	>10	118	0,089	>10
21	6,918	>10	71	1,148	>10	119	0,054	>10
22	0,479	>10	72	0,288	>10	120	0,123	>10
23	5,012	>10	73	0,200	9,550	121	0,123	>10
24	1,047	6,607	74	0,251	6,457	122	0,066	>15
25	6,457	>10	75	0,676	6,46	123	0,058	>10
27	<3	>3	76	0,851	12,59	124	0,151	>10



ES 2 519 565 T3

28	>3	>3	77	0,145	8,32	125	0,085	>10
29	0,170	>10	78	0,050	8,51	126	0,162	>10
30	0,295	>10	79	0,036	6,61	127	0,066	>10
31	0,447	>10	80	0,056	10	128	0,028	>10
32	0,191	6,761	81	0,224	>10	129	0,025	>10
33	0,269	>10	82	0,603	7,76	130	0,060	>10
34	0,240	>10	83	0,257	>10	131	0,008	6,310
35	0,776	>10	84	0,316	>10	132	0,135	>10
36	0,575	>10	85	0,309	>10	133	0,031	2,344
37	0,085	11,22	86	0,195	>10	134	0,110	>10
38	0,158	>10	87	0,759	>10	135	0,026	>10
39	0,105	7,943	88	0,209	>10	136	0,076	3,020
40	0,355	>10	89	0,501	7,943	137	0,041	>10
41	0,407	>10	90	0,562	8,913	138	0,050	>10
42	0,380	>10	91	2,344	>10	139	0,794	>10
43	0,148	>10	92	0,933	>10	140	0,020	>10
45	0,085	>10	93	0,282	>10	141	0,047	>10
46	0,138	8,51	94	0,817	>10	142	0,059	>10
47	0,302	3,24	95	0,912	>10	143	0,030	>10
48	0,245	6,918	96	0,339	>10	144	0,009	>10
49	0,040	6,026	97	0,049	>10	145	0,038	2,239
50	0,110	>10	98	0,288	>10	146	0,015	4,074
51	0,324	>10	99	0,019	>10	147	0,041	>10
52	5,754	>10	100	0,028	>10	148	0,023	>10
53	>10	>10	101	0,041	>10	149	1,698	>10
54	4,169	>10	102	0,056	>10	150	0,013	>10
55	0,234	>10	103	0,036	6,31	151	0,027	4,074
56	>10	>10	104	0,115	8,32	152	0,019	>10
57	0,851	>10	105	0,132	>10	153	0,008	>10
58	>10	>10	106	0,132	>10	154	0,017	>10
59	2,951	>10	107	0,148	>10	155	0,095	>10
60	8,511	>10	108	0,151	7,762	156	0,033	>10

157	0,063	>15	205	0,100	>10	253	0,170	>10
158	0,040	>10	206	0,166	8,128	254	0,234	>10
159	0,021	>10	207	0,123	>10	255	0,032	9,33
160	0,006	>10	208	0,178	>10	256	0,021	>10
161	0,078	>10	209	0,052	9,55	257	0,148	>10
162	0,011	3,63	210	0,035	>10	258	0,062	>10
163	0,062	>10	211	0,025	>10	259	0,158	>10
164	0,030	>10	212	0,017	>10	260	0,457	>15

ES 2 519 565 T3

165	0,138	>10	213	0,005	8,91	261	0,024	>15
166	0,065	>10	214	0,170	>10	262	0,324	>10
167	0,038	>15	215	0,269	>10	263	0,029	>10
168	0,071	>10	216	0,076	>10	264	0,015	>10
169	0,041	>10	217	0,026	6,457	265	0,019	>10
170	3,236	>10	218	0,014	>10	266	0,074	>3
171	0,042	>15	219	0,091	>10	267	0,049	>10
172	0,062	>10	220	0,063	>10	268	0,141	>10
173	0,060	>10	221	0,708	>10	269	0,148	>10
174	0,020	7,413	222	1,148	>10	270	0,170	>10
175	0,089	>10	223	0,126	>10	271	0,309	>10
176	0,046	>10	224	0,646	>10	272	7,586	>10
177	0,010	>10	225	1,445	>10	273	0,155	10,00
178	0,021	7,94	226	0,417	>10	274	0,155	8,71
179	0,019	5,012	227	0,676	0,891	275	0,269	>10
180	0,022	>10	228	4,467	>10	276	0,832	>10
181	0,025	5,754	229	0,295	>10	277	0,661	>10
182	0,035	8,511	230	0,302	>10	278	0,398	>10
183	0,013	>10	231	0,056	5,888	279	0,062	>10
184	0,013	>15	232	1,413	>10	280	0,191	>10
185	0,017	>10	233	0,603	>10	281	0,076	>10
186	0,078	>10	234	0,955	>10	282	0,380	>10
187	0,178	>10	235	0,132	>10	283	0,078	7,943
188	0,178	>10	236	0,575	>10	284	0,229	>10
189	0,019	>10	237	3,162	>10	285	0,076	>10
190	0,214	>10	238	1,585	>10	286	0,145	10
191	0,028	>10	239	4,467	>10	287	0,355	>10
192	0,041	9,550	240	0,794	>10	288	0,151	>10
193	0,063	>10	241	0,741	>10	289	0,708	>10
194	0,065	>10	242	>10	>10	290	0,224	>10
195	0,095	>10	243	8,318	>10	291	0,045	9,772
196	0,129	>10	244	0,083	>10	292	2,344	>10
197	0,135	>10	245	0,646	>10	293	2,344	>10
198	0,013	>10	246	0,269	9,77	294	0,537	>10
199	0,016	>10	247	0,363	8,13	295	0,537	>10
200	0,158	>10	248	0,389	>10	296	1,514	6,03
201	0,015	>15	249	0,646	>10	297	0,263	>10
202	0,025	>10	250	0,135	>10	298	3,090	>10
203	0,010	>10	251	0,245	>10	299	8,128	>10
204	0,110	>10	252	0,240	>10	300	0,871	>10

ES 2 519 565 T3

301	>10	>10	324	1,318	>10	349	0,257	>10
302	0,071	>10	325	0,182	>10	350	0,044	n.d.
303	0,040	>10	326	3,090	>10	351	0,028	n.d.
304	0,042	>10	327	1,175	>10	352	0,060	n.d.
305	0,646	>10	328	0,007	0,145	353	0,017	>10
306	0,071	>10	329	3,090	0,851	354	0,022	n.d.
307	0,008	>10	330	0,603	0,068	355	0,135	n.d.
308	1,698	>10	331	0,056	>10	356	0,020	n.d.
309	1,072	>10	332	0,234	>10	357	0,007	n.d.
310	0,044	>10	333	0,026	>10	358	0,062	n.d.
311	0,186	7,41	334	0,263	>10	359	0,095	>10
312	0,123	>10	335	0,200	>10	360	0,240	n.d.
313	0,068	>10	336	0,129	>10	361	0,042	n.d.
314	0,288	>10	337	0,263	>10	363	0,407	n.d.
315	0,029	>10	339	0,155	>10	364	0,083	n.d.
316	0,661	>10	341	0,012	7,762	365	0,447	n.d.
317	0,034	7,94	342	0,162	>10	366	0,513	n.d.
318	0,240	>10	343	0,015	>10	367	0,078	n.d.
319	0,490	>10	344	0,052	>10	368	0,066	n.d.
320	0,045	>10	345	0,107	>10	369	0,123	n.d.
321	0,182	>15	346	0,095	>10	370	0,036	n.d.
322	0,036	>15	347	0,126	>10	371	0,040	n.d.
323	0,051	>10	348	0,079	>10	374	0,062	n.d.

B) Demostración de la eficacia *in vivo*

B1) Método 1

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,  
10 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.

15 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.

20 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 contiene 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 de amiloide humana [V717I] (Moechars *et al*, 1999 J. Biol.  
Chem. 274, 6483). Los ratones transgénicos jóvenes tienen niveles elevados de A $\beta$  en el cerebro pero no tienen  
25 deposición de A $\beta$  detectable. A aproximadamente 3-8 meses de edad, los ratones transgénicos comienzan a  
presentar acumulación progresiva, espontánea de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) en el cerebro, dando como resultado finalmente  
placas amiloides dentro del subículo, el hipocampo y la corteza. Se examinaron los animales tratados con el 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 (h) 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.

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 el 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 administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A $\beta$ 42.

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.

Se resuspendieron los cerebros de ratón en 10 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM pH10 (para animales no transgénicos) o el 0,1% de 3-[(3-colamidopropil)-dimetil-amonio]-1-propanosulfonato (CHAPS) en solución salina tamponada con fosfato (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 potencia del 20% (modo de pulsos). 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 opcionalmente se purificaron adicionalmente antes de la siguiente etapa. Se neutralizó una parte del sobrenadante con Tris-HCl 0,5 M pH 6 al 10% y se usó para cuantificar A $\beta$  total.

Se purificaron los sobrenadantes obtenidos con columnas de fase inversa Water Oasis HLB (Waters Corp., Milford, MA) para eliminar material inmunorreactivo no específico de los lisados cerebrales antes de la detección de A $\beta$  posterior. Usando un colector a vacío, se hicieron pasar todas las disoluciones a través de las columnas a una velocidad de aproximadamente 1 ml por min, de manera que se ajustó la presión de vacío en consecuencia a lo largo de todo el procedimiento. Se preacondicionaron las columnas con 1 ml de MeOH al 100%, antes del equilibrado con 1 ml de H<sub>2</sub>O. Se cargaron los lisados cerebrales no neutralizados en las columnas. Entonces se lavaron dos veces las muestras cargadas realizando 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 $\beta$  desde las columnas y al interior de tubos de vidrio 100 x 30 mm, con una disolución de MeOH al 90% con el 2% de NH<sub>4</sub>OH. Entonces se transfirió el eluato al interior de tubos de 1,5 ml y se concentró en un concentrador Speed-vac con calor elevado durante aproximadamente 1,5-2 h a 70°C. Entonces se resuspendió el A $\beta$  concentrado en medio libre de suero para fines generales UltraCULTURE (Cambrex Corp., Walkersville, MD) más inhibidores de proteasas añadidos según la recomendación de 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) (por ejemplo Innostest®  $\beta$ -Amyloid<sub>(1-42)</sub>, Innogenetics N.V., Gante, Bélgica). Se realizó el ELISA de A $\beta$ 42 usando sólo la placa provista con el kit. 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 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 $\beta$  (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 muestras y patrones a la 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 una reducción del 20% de A $\beta$ 42 en comparación con animales no tratados.

Se muestran los resultados en la tabla 4a (dosificación oral de dosis de 30 mg/kg):

N.º de comp.	Aβ42 (% frente al ctrl.) _media	Aβ total (% frente al ctrl.) _media
11	4	-4
9	24	0
15	42	3
39	17	0
32	6	2
68	29	-3
146	27	14

B2) Método 2

- 5 Pueden usarse agentes que reducen Aβ42 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 Aβ de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.
- 10 Pueden administrarse agentes que reducen Aβ42 de cualquier forma convencional usando cualquier método convencional. Por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes que reducen Aβ42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o mediante inyección. Pueden administrarse agentes que reducen Aβ42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de Aβ42 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 Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 *in vivo*, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo ratones o ratas. Se examinaron los animales tratados con el agente que reduce Aβ42 y se compararon los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles cerebrales de Aβ42 soluble y Aβ total mediante técnicas convencionales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron desde horas (h) hasta días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de Aβ42 una vez que pudo establecerse un transcurso de tiempo del comienzo del efecto.
- 20 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de Aβ42 *in vivo* pero es sólo una de las muchas variaciones que podrían usarse para optimizar los niveles de Aβ detectable. Por ejemplo, se formularon compuestos que reducen Aβ42 en el 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β-ciclodextrina) en agua o hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20%. Se administraron los agentes que reducen Aβ42 como una única dosis oral o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayuno durante la noche. Tras 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de Aβ42.
- 25 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.
- 30 Se resuspendieron los cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4%/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasas (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio n.º 6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogeneizados a 221.300 x g durante 50 min. Entonces se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos Eppendorf nuevos. Se neutralizaron nueve partes del sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usó para cuantificar Aβ total y Aβ42.
- 35 40 45 Para cuantificar la cantidad de Aβ total y Aβ42 en la fracción soluble de los homogeneizados cerebrales, se usaron kits de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. En resumen, se prepararon los patrones (una dilución de Aβ1-40 y Aβ1-42 sintéticos, Bachem) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, oscilando las concentraciones finales entre 10000 y 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo N-terminal marcado con HRPO para la detección de Aβ42 y con el anticuerpo frente a dominio central biotinilado 4G8 para la detección de Aβ total. Entonces se añadieron 50 µl de las mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta con anticuerpo (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal de Aβ42,
- 50

## ES 2 519 565 T3

5 anticuerpo JRF/cA $\beta$ 42/46, para la detección de A $\beta$ 42 y el extremo N-terminal de A $\beta$ , anticuerpo JRF/rA $\beta$ /2, para la detección de A $\beta$  total). 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 terminó el ELISA para la cuantificación de A $\beta$ 42 mediante la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura cinética después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).

10 Para la detección de A $\beta$  total, se añadió un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 60 min después por una etapa de lavado adicional y la adición de sustrato de peroxidasa fluorogénico Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura cinética después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).

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

Se muestran los resultados en la tabla 4b (dosificación oral de dosis de 30 mg/kg):

<b>N.º de comp.</b>	<b>A<math>\beta</math>42 (% frente al ctrl.)_media</b>	<b>A<math>\beta</math> total (% frente al ctrl.)_media</b>
12	-22	-21
15	37	-5
18	5	-5
146	17	2
152	10	-9
279	26	9
158	44	3
80	-20	-19
153	14	-6
150	-6	-8
213	9	7
162	35	2
100	12	-4
148	37	12
130	20	8
154	54	-5
199	39	5
157	39	3
105	24	-7
255	21	11
111	33	15
181	28	9
217	35	-4
129	56	9
123	36	31
180	51	10
177	51	11
132	39	-1
144	38	9

ES 2 519 565 T3

125	2	11
169	57	9
185	40	9
117	44	17
184	69	15
260	-1	-9
261	46	6
182	55	14
322	-5	-4
167	52	-1
214	-15	0
140	33	8
138	46	17
97	40	10
114	53	9
161	45	8
244	7	5
263	62	12
204	41	2
136	-14	1
264	49	8
198	55	6
265	55	22
203	54	6
99	58	-2
269	37	-5
211	32	-1
175	3	0
320	23	8
304	48	11
307	19	-2
306	22	-2
315	49	10
302	31	-3
303	33	23
310	45	20
128	47	24
330	-9	-2
337	30	3
343	64	18
353	63	2

361	32	-8
-----	----	----

### EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

- 5 “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:

#### 10 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*

- 15 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.

#### 20 3. *Composición inyectable*

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

#### 25 4. *Pomada*

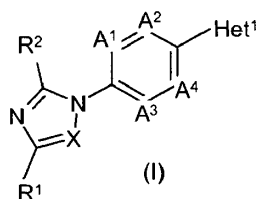
Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, puede reemplazarse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

una forma estereoisomérica del mismo, en la que

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

10

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

X es CH o N;

15

A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup> o N; en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno; halo; ciano; alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno; flúor; o alquioxilo C<sub>1-4</sub>;

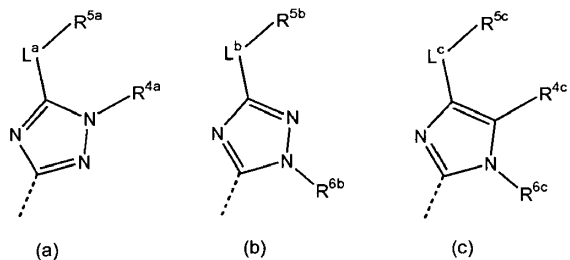
20

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>1</sup> es un heterociclo, que tiene la fórmula (a), (b) o (c)

25



30

R<sup>4a</sup> es hidrógeno; tetrahidropiraniolo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, Ar<sup>1</sup>, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y O-Ar<sup>1</sup>;

35

R<sup>4c</sup> es hidrógeno; tetrahidropiraniolo; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiltio C<sub>1-6</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, Ar<sup>1</sup>, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub> y O-Ar<sup>1</sup>;

40

en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

45

en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o cada Ar<sup>1</sup> es independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50

en la que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropiraniolo o tetrahidrofuranilo puede estar

sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, ciano y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

5 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperazinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub> y alquiloicarbonilo C<sub>1-4</sub>;

10 en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo, 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo, 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueno C<sub>2-6</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, halo, alquiloicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, y

15 fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo;

20 en la que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>,

Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, acilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfino C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquiloxilo C<sub>3-7</sub>, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub> y ciclopropilo,

30 y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquiloxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

35 Ar<sup>2</sup> es quinolinilo;

40 L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; O; S; S(=O)<sub>p</sub>; NR<sup>9</sup>; NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; alcanodiil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>9</sup>; NR<sup>12</sup>-(C=O); (C=O)-NR<sup>12</sup>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

p representa 1 ó 2;

45 R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> representan hidrógeno o metilo;

cada R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>;

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

R<sup>9</sup> es hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

55 R<sup>12</sup> es hidrógeno o metilo;

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

siempre que el compuesto no sea 2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol.

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

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

65 A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup> o N; en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno o alquiloxilo C<sub>1-4</sub>;

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno independientemente CH o N;

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

5  $R^{4a}$  es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y O- $Ar^1$ ;

10  $R^{4c}$  es hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ;  $Ar^1$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo,  $Ar^1$ , tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, pirrolidino, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  y O- $Ar^1$ ;

15 en el que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  piperidino, morfolino y pirrolidino pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , halo y alquilo  $C_{1-4}$ ;

20 en el que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  cada  $Ar^1$  es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolino y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o cada  $Ar^1$  es independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridino, pirimidino, piridazino y pirazino, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolino y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

30 en el que en las definiciones de  $R^{4a}$  y  $R^{4c}$  cada cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tetrahidropirano o tetrahidrofurano puede estar sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

35  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  son hidrógeno; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; piperidino; morfolino; pirrolidino; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridino; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridino; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;  $Ar^2$ ; o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$ ; en el que en las definiciones de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$  tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, pirrolidino y cicloalquilo  $C_{3-7}$  pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , halo y alquilo  $C_{1-4}$ ;

40 en el que en las definiciones de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5c}$ ,  $Ar^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolino y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o  $Ar^2$  es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridino, pirimidino, piridazino y pirazino, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$ , ciano,  $NR^7R^8$ , morfolino y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

50  $L^a$ ,  $L^b$  y  $L^c$  representan un enlace directo; alcanodiilo  $C_{2-6}$ ; carbonilo; O; S;  $S(=O)_p$ ;  $NR^9$ ;  $NR^9$ -alcanodiilo  $C_{1-4}$ ; o alcanodiilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo  $C_{1-6}$  pueden reemplazarse por alcanodiilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^7$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

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

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

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

$A^1$  es  $CR^{3a}$  o N; en el que  $R^{3a}$  es hidrógeno; ciano; alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

65  $A^2$  es  $CR^{3b}$  o N; en el que  $R^{3b}$  es hidrógeno; flúor; o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$A^3$  es CH o CF;

A<sup>4</sup> es CH;

siempre que cuando A<sup>1</sup> sea N, entonces A<sup>2</sup> es CR<sup>3b</sup>, y cuando A<sup>2</sup> sea N, entonces A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>;

5 R<sup>4a</sup> es hidrógeno; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; Ar<sup>1</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, Ar<sup>1</sup>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquiloxilo C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>4c</sup> es Ar<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

en el que en las definiciones de R<sup>4a</sup> y R<sup>4c</sup> cada Ar<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

15 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son hidrógeno; piperidinilo; morfolinilo; pirrolidinilo; hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolinilo; 3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinilo; 3,4-dihidro-1(2*H*)-quinolinilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; 1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinilo; 1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridinilo; 2,3-dihidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilo; 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2*H*)-ilo; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

20 Ar<sup>2</sup>; o alquilo C<sub>1-6</sub>;

en el que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-ilo y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en acilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes halo, y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos trifluorometilo;

en el que en las definiciones de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup>,

30 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (C=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, acilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, tetrahidrofuraniloxilo,

alquiloxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub> y ciclopropilo,

35 y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquiloxilo C<sub>1-4</sub>;

40 Ar<sup>2</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y pirazolilo, en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;

45 Ar<sup>2</sup> es quinolinilo;

L<sup>a</sup>, L<sup>b</sup> y L<sup>c</sup> representan un enlace directo; alcanodiilo C<sub>2-6</sub>; carbonilo; O; S; NR<sup>9</sup>;

50 NR<sup>9</sup>-alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; alcanodiil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>9</sup>; (C=O)-NR<sup>12</sup>; o alcanodiilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo e hidroxilo; dos átomos de hidrógeno geminales en dicho alcanodiilo C<sub>1-6</sub> pueden reemplazarse por alcanodiilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>7</sup> es independientemente acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>;

55 R<sup>9</sup> es hidrógeno, acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>12</sup> es hidrógeno;

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

60 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

A<sup>1</sup> representa C-O-CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> representa CH o N.

65 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (a) o (b).

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  
 5 Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (a).
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  
 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 10 R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
 X es CH;  
 A<sup>1</sup> es CR<sup>3a</sup>; en el que R<sup>3a</sup> es alquioxilo C<sub>1-4</sub>;  
 15 A<sup>2</sup> es CH o N;  
 A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son CH;
- 20 Het<sup>1</sup> es un heterociclo que tiene la fórmula (a); en la que  
 R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>5a</sup> es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que  
 25 consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo y alquioxilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;  
 L<sup>a</sup> representa NH.
- 30 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es  
 N-[2-fluoro-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 35 N-[2-fluoro-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-N-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 40 N-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 45 N-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-N-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina, o  
 N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 50 una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que el compuesto es 3-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-N-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina.
- 55 10. Compuesto según la reivindicación 8, en el que el compuesto es N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina,  
 una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 60 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el compuesto es N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[6-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-piridinil]-1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-amina.
12. 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 11.
- 65 13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.

- 5 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados seleccionados del grupo que consiste en 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.
15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que el compuesto es para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad de Alzheimer.