

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 540 561**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 285/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006 E 06845740 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 1971583**

(54) Título: **N-hidroxiamidinoheterociclos como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa**

(30) Prioridad:

20.12.2005 US 751854 P

18.05.2006 US 801337 P

08.11.2006 US 857558 P

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

10.07.2015

(73) Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)

1801 Augustine Cut-Off

Wilmington, DE 19803, US

(72) Inventor/es:

COMBS, ANDREW P.;

TAKVORIAN, AMY;

ZHU, WENYU y

SPARKS, RICHARD B.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 540 561 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).

N-hidroxiamidinoheterociclos como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), además de a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El triptófano (Trp) es un aminoácido esencial requerido para la biosíntesis de proteínas, niacina y el neurotransmisor 5-hidroxítriptamina (serotonina). La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (también conocida como INDO o IDO) cataliza la primera etapa y limitante de la velocidad en la degradación de L-triptófano a N-formil-quinurenina. En 15 células humanas, un agotamiento de Trp resultante de la actividad de IDO es un importante mecanismo efector antimicrobiano inducible por interferón gamma (IFN- γ). La estimulación por IFN- γ induce la activación de IDO, que conduce a un agotamiento de Trp, deteniendo así el crecimiento de patógenos intracelulares dependientes de Trp tales como *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*. La actividad de IDO también tiene un efecto antiproliferativo sobre muchas células tumorales, y se ha observado inducción *in vivo* de IDO durante el rechazo de tumores 20 alógenos, que indica una posible función para esta enzima en el proceso de rechazo de tumor (Daubener, et al., 1999, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 467: 517-24; Taylor, et al., 1991, *FASEB J.*, 5: 2516-22).

25 Se ha observado que células HeLa co-cultivadas con linfocitos de sangre periférica (PBL) adquieren un fenotipo inmunomodulador mediante la regulación por incremento de la actividad de IDO. Se creyó que una reducción en la proliferación de PBL tras el tratamiento con interleucina-2 (IL2) resulta de la IDO liberada por las células tumorales en respuesta a secreción de IFNG por los PBL. Este efecto se invirtió mediante el tratamiento con 1-metil-triptófano (1MT), un inhibidor específico de IDO. Se propuso que la actividad de IDO en células tumorales puede servir para alterar respuestas antitumorales (Logan, et al., 2002, *Immunology*, 105: 478-87).

30 Recientemente, una función inmunorreguladora del agotamiento de Trp ha recibido mucha atención. Varias líneas de evidencia sugieren que IDO participa en la inducción de la inmunotolerancia. Estudios de embarazo de mamífero, resistencia tumoral, infecciones y enfermedades autoinmunitarias crónicas han mostrado que las células que expresan IDO pueden suprimir las respuestas de linfocitos T y promover la tolerancia. Se ha observado catabolismo de Trp acelerado en enfermedades y trastornos asociados a inmunoactivación celular, tal como infección, tumor 35 maligno, enfermedades autoinmunitarias y SIDA, además de durante el embarazo. Por ejemplo, se han observado niveles elevados de IFN y niveles elevados de metabolitos urinarios de Trp en enfermedades autoinmunitarias; se ha propuesto que el agotamiento sistémico o local de Trp que se produce en enfermedades autoinmunitarias puede relacionarse con la degeneración y síntomas de debilitamiento de estas enfermedades. En soporte de esta hipótesis, se observaron altos niveles de IDO en células aisladas de los sinovios de articulaciones artríticas. Los IFN también 40 son elevados en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y niveles elevados de IFN están asociados a un pronóstico de empeoramiento. Así, se propuso que IDO se induce crónicamente por infección por el VIH, y aumenta adicionalmente por infecciones oportunistas, y que la pérdida crónica de Trp inicia mecanismos responsables de caquexia, demencia y diarrea, y posiblemente inmunosupresión de pacientes con SIDA (Brown, et al., 1991, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294: 425-35). Para este fin, se ha mostrado recientemente que la inhibición de IDO 45 puede potenciar los niveles de linfocitos T específicos de virus y, concomitantemente, reducir el número de macrófagos viralmente infectados en un modelo de ratón de SIDA (Portula et al., 2005, *Blood*, 106:2382-90).

50 Se cree que IDO desempeña una función en los procesos inmunosupresores que previenen el rechazo fetal en el útero. Hace más de 40 años se observó que, durante el embarazo, el producto de la concepción de mamífero genéticamente dispar sobrevivía a pesar de lo que se habría predicho por inmunología de trasplante de tejido (Medawar, 1953, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 7: 320-38). La separación anatómica de madre y feto y la inmadurez 55 antigenética del feto no puede explicar completamente la supervivencia del alioinjerto fetal. La reciente atención se ha centrado en la tolerancia inmunológica de la madre. Debido a que IDO se expresa por células de sincitiotrofoblasto humanas y la concentración sistémica de triptófano disminuye durante el embarazo normal, se planteó la hipótesis de que la expresión de IDO en la interfase materno-fetal fuera necesaria para prevenir el rechazo inmunológico de los alioinjertos fetales. Para probar esta hipótesis, ratones preñados (que llevan fetos singénicos o alógenos) se expusieron a 1MT, y se observó un rápido rechazo inducido por linfocitos T de todos los productos de la concepción alógenos. Así, catabolizando triptófano, parece que el producto de la concepción de mamífero suprime la actividad de linfocitos T y se defiende a sí mismo contra el rechazo, y el bloquear el catabolismo del triptófano durante el 60 embarazo murino permite a los linfocitos T maternos provocar el rechazo de alioinjerto fetal (Munn, et al., 1998, *Science* 281: 1191-3).

65 Pruebas adicionales de un mecanismo de resistencia inmunitaria tumoral basada en la degradación de triptófano por IDO proceden de la observación de que la mayoría de los tumores humanos expresan constitutivamente IDO, y que la expresión de IDO por células tumorales de ratón inmunogénicas previene su rechazo por ratones preinmunizados. Este efecto va acompañado de una falta de acumulación de linfocitos T específicos en el sitio tumoral y puede ser

5 parcialmente invertido por el tratamiento sistémico de ratones con un inhibidor de IDO, en ausencia de toxicidad perceptible. Así, se sugirió que la eficacia de la vacunación terapéutica de pacientes con cáncer podría mejorarse por la administración concomitante de un inhibidor de IDO (Uyttenhove et al., 2003, *Nature Med.*, 9: 1269-74). También se ha mostrado que el inhibidor de IDO, 1-MT, puede sinergizar con agentes quimioterapéuticos para reducir el crecimiento tumoral en ratones, sugiriendo que la inhibición de IDO también puede potenciar la actividad antitumoral de terapias citotóxicas convencionales (Muller et al., 2005, *Nature Med.*, 11:312-9).

10 Un mecanismo que contribuye a la insensibilidad inmunológica hacia tumores puede ser la presentación de antígenos de tumor por APC de huésped tolerogénico. También se ha descrito un subconjunto de células presentadoras de antígeno (APC) que expresan IDO humanas que coexpresaron CD123 (IL3RA) y CCR6 e inhibieron la proliferación de linfocitos T. Tanto las células dendríticas CD123 positivas maduras como inmaduras suprimieron la actividad de linfocitos T, y esta actividad supresora de IDO se bloqueó por 1MT (Munn, et al., 2002, *Science* 297: 1867-70). También se ha demostrado que los ganglios linfáticos drenantes de tumor de ratón (TDLN) contienen un subconjunto de células dendríticas plasmacitoides (pDC) que expresan constitutivamente niveles 15 inmunosupresores de IDO. A pesar de comprender solo el 0,5 % de células del ganglio linfático, *in vitro*, estas pDC suprimieron potenteamente las respuestas de linfocitos T a antígenos presentados por las propias pDC y, por tanto, en un modo dominante, suprimieron las respuestas de linfocitos T a antígenos de terceros presentados por APC no supresoras. Dentro de la población de pDC, la mayoría de la actividad supresora mediada por IDO funcional se 20 segregó con un subconjunto novedoso de pDC que co-expresan el marcador de linaje B CD19. Así, se planteó la hipótesis de que la supresión mediada por IDO por pDC en TDLN crea un microentorno local que es potenteamente supresor de respuestas de linfocitos T antitumorales del huésped (Munn, et al., 2004, *J. Clin. Invest.*, 114(2): 280-90).

25 IDO degrada el resto de indol de triptófano, serotonina y melatonina, e inicia la producción de metabolitos neuroactivos e inmunorreguladores, conjuntamente conocidos como quinureninas. Agotando localmente el triptófano y aumentando las quinureninas proapoptóticas, la IDO expresada por células dendríticas (DC) puede afectar 30 enormemente la proliferación y la supervivencia de linfocitos T. La inducción de IDO en DC podría ser un mecanismo común de tolerancia delectacional accionada por linfocitos T reguladores. Debido a que puede esperarse que tales respuestas tolerogénicas operen en una variedad de afecciones fisiopatológicas, el metabolismo del triptófano y la producción de quinurenina podrían representar una interfase crucial entre los sistemas inmunitario y nervioso (Grohmann, et al., 2003, *Trends Immunol.*, 24: 242-8). En estados de activación inmunitaria persistente, la disponibilidad de Trp en suero libre es reducida y, como consecuencia de la producción reducida de serotonina, también 35 pueden afectarse funciones serotonérgicas (Wirleitner, et al., 2003, *Curr. Med. Chem.*, 10: 1581-91).

40 De forma interesante, se ha observado que la administración de interferón- α induce efectos secundarios neuropsiquiátricos, tales como síntomas depresivos y cambios en la función cognitiva. La influencia directa sobre la neurotransmisión serotonérgica puede contribuir a estos efectos secundarios. Además, debido a que la activación de IDO conduce a niveles reducidos de triptófano, el precursor de serotonina (5-HT), IDO puede desempeñar una función en estos efectos secundarios neuropsiquiátricos, reduciendo la síntesis de 5-HT central. Además, 45 metabolitos de quinurenina tales como 3-hidroxi-quinurenina (3-OH-KYN) y ácido quinolínico (QUIN) tienen efectos tóxicos sobre la función del cerebro. La 3-OH-KYN es capaz de producir estrés oxidativo, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la QUIN es capaz de producir la hiperestimulación de receptores hipocámpicos de N-metil-D-aspartato (NMDA), que conduce a apoptosis y atrofia hipocámpica. Tanto la hiperproducción de ROS como la atrofia hipocámpica producidas por la hiperestimulación de NMDA se han asociado a 50 depresión (Wichers y Maes, 2004, *J. Psychiatry Neurosci.*, 29: 11-17). Así, la actividad de IDO puede desempeñar una función en la depresión.

55 Están desarrollándose inhibidores de molécula pequeña de IDO para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con IDO tales como aquellas descritas anteriormente. Por ejemplo, la publicación PCT WO 99/29310 informa de métodos para alterar la inmunidad mediada por linfocitos T que comprenden alterar las concentraciones extracelulares locales de triptófano y metabolitos de triptófano, usando un inhibidor de IDO tal como 1-metil-DL-triptófano, p-(3-benzofuranil)-DL-alanina, p-[3-benzo(b)tiienil]-DL-alanina y 6-nitro-L-triptófano (Munn, 1999). En el documento WO 03/087347, también publicado como la patente europea 1501918, se informan métodos de preparación de células presentadoras de antígeno para potenciar o reducir la tolerancia a linfocitos T (Munn, 2003). Compuestos que tienen actividad inhibidora de indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) se informan adicionalmente en el documento WO 2004/094409; y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0234623 se refiere a 60 métodos para tratar un sujeto con un cáncer o una infección por la administración de un inhibidor de indolamina-2,3-dioxigenasa en combinación con otras modalidades terapéuticas.

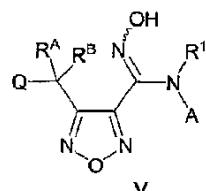
65 En vista de los datos experimentales que indican una función para IDO en inmunosupresión, resistencia y/o rechazo de tumor, infecciones crónicas, infección por VIH, SIDA (incluyendo sus manifestaciones tales como caquexia, demencia y diarrea), enfermedades o trastornos autoinmunitarios (tales como artritis reumatoide) y tolerancia inmunológica y prevención de rechazo fetal en el útero, son deseables agentes terapéuticos que pretenden la supresión de la degradación de triptófano, inhibiendo la actividad de IDO. Pueden usarse inhibidores de IDO para activar linfocitos T y, por tanto, potenciar la activación de linfocitos T cuando los linfocitos T son suprimidos por embarazo, tumor maligno o un virus tal como el VIH. La inhibición de IDO también puede ser una estrategia de

tratamiento importante para pacientes con enfermedades o trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos tales como depresión. Los compuestos, composiciones y métodos en el presente documento ayudan a cumplir la presente necesidad de moduladores de IDO.

- 5 El documento US 5 712 294 A describe algunas N-piridilcarboxamidas para tratar un trastorno inflamatorio. El documento WO 01/51456 A describe algunas hidroxiamidinas y compuestos relacionados para su uso como agentes antibacterianos. El documento EP 0 536 424 A1 describe derivados de benzopirano para tratar hipertensión, enfermedades cardiovasculares tales como angina de pecho e insuficiencia cardíaca, el documento WO 2007/068377 A se refiere a derivados de carboxamida y a su uso para controlar microorganismos no deseados. El documento WO 2006/122150 A se refiere a moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), además de a composiciones y métodos farmacéuticos de la misma.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

- 15 La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de fórmula II:



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que miembros constituyentes se proporcionan en el presente documento.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de fórmula II, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 La presente invención proporciona además métodos de modulación de la actividad enzimática de IDO que comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula II, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con IDO.

- 35 La presente invención proporciona además métodos para tratar enfermedades asociadas a IDO, que incluyen cáncer, infección viral y depresión, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Ia, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La presente invención proporciona además métodos de alterar los niveles de triptófano extracelular en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

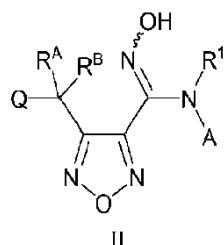
- 45 La presente invención proporciona además métodos para inhibir inmunosupresión, tal como inmunosupresión mediada por IDO, en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 La presente invención proporciona además los compuestos de fórmula Ia para su uso en terapia.

La presente invención proporciona además los compuestos de fórmula Ia para su uso en la preparación de un medicamento para su uso en terapia.

55 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona compuestos que son moduladores de IDO que tienen la fórmula II:



65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- A es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5

sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^a, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)NR^cR^d;

5 R^A y R^B están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{a1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} y S(O)NR^{c1}R^{d1}.

10 o R^A y R^B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}CCO)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}CCO)OR^{a1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} y S(O)NR^{c1}R^{a1}.

15 20 Q es OR^Q, OC(O)R^Q, OC(O)NR²R^Q, NR⁴R^Q, NR⁴C(O)R^Q, NR⁴C(O)NR⁴R^Q, SR^Q, S(O)R^Q, S(O)NR⁴R^Q, S(O)₂R^Q o S(O)NR⁴R^Q,

25 R^Q es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)NR^{c2}R^{d2},

30 o R⁴ y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)NR^{c2}R^{d2},

35 40 Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)NR^{c3}R^{d3};

45 R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

40 R⁴ es H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o C(O)-(alquilo C₁₋₄);

45 R^a, R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

50 55 R^b, R^{b1}, R^{b2} y R^{b3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

55 R^c y R^d están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

60 65 o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;

60 R^{c1} y R^{d1} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

65 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7

miembros;

R^{c2} y R^{d2} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros; y

R^{c3} y R^{d3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros.

En algunas realizaciones, A es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, P(Rⁱ)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^c)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^cOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^c)₂, P(O)R^cR^f, P(O)OR^cOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)R^b y S(O)R^cNR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^d, P(R^f), P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^cOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NRⁱ)NR^cR^d, NiC(=NRⁱ)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)NR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, Q es OR^Q , $OC(O)NR^4R^Q$ o NR^4R^Q .

En algunas realizaciones, Q es OR^Q .

En algunas realizaciones, Q es SR^Q .

15 En algunas realizaciones, Q es $S(O)_2R^Q$.

En algunas realizaciones, Q es NR^4R^Q .

En algunas realizaciones, Q es NR^4R^Q y R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros o grupo heteroarilo de 5-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , Cy, -(alquil C_{1-4})-Cy, CN, NO_2 , OR^{a2} -(alquil C_{1-4})- OR^{a2} , SR^{a2} -(alquil C_{1-4})- SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$ -(alquil C_{1-4})- $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ -(alquil C_{1-4})- $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ -(alquil C_{1-4})- $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$ -(alquil C_{1-4})- $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ -(alquil C_{1-4})- $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$ -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^1)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^1)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{12})_2$, $P(OR^{c2})_2$, $P(O)R^{c2}R^{f2}$, $P(O)OR^{c2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$ -(alquil C_{1-4})- $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ -(alquil C_{1-4})- $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ -(alquil C_{1-4})- $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y -(alquil C_{1-4})- $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

30 En algunas realizaciones, Q es NR^4R^Q y R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heteroarilo de 5-20 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , C_y , -(alquil C_{1-4})- Cy , CN , NO_2 , OR^{a2} , -(alquil C_{1-4})- OR^{a2} , SR^{a2} , -(alquil C_{1-4})- SR^{a2} , $C((O)R^{b2})$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^1)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^1)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f3}$, $P(O)OR^{c2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y -(alquil C_{1-4})- $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

40 En algunas realizaciones, Q es NR^4R^Q y R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo tetrazol que está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o $NR^2C^2R^d$.

45 En algunas realizaciones, Q es NR^4R^Q y R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , Cy, -(alquil C_{1-4})-Cy, CN, NO_2 , OR^{a2} , -(alquil C_{1-4})- OR^{a2} , SR^{a2} , -(alquil C_{1-4})- SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{f2})_2$, $P(O)R^{c2}R^{f2}$, $P(O)OR^{c2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y -(alquil C_{1-4})- $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

55 En algunas realizaciones, Q es NR⁴R^Q y R⁴ y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁-6, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-6, haloalquilo C₁-6, hidroxialquilo C₁-6, cianoalquilo C₁-6, Cy, -(alquil C₁-4)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2} -(alquil C₁-4)-OR^{a2}, SR^{a2} -(alquil C₁-4)-SR^{a2}, C(O)R^{b2} -(alquil C₁-4)-C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2} -(alquil C₁-4)-C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)QR^{e2} -(alquil

65 En algunas realizaciones, Q es NR^4R^Q y R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo

heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, Q es NR⁴R^Q y R⁴ y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, Q es NR⁴R^Q y R⁴ y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman piperidinilo, morfolino, piperazinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo o 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, N^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^Q es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR)ⁱNR^{c2}R^{d2}, P(R¹²)₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{c2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^Q es H, alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR)ⁱNR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR)ⁱNR^{c2}R^{d2}, P(R¹²)₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{c2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^Q es H, alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^Q es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR)ⁱNR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR)ⁱNR^{c2}R^{d2}, P(R¹²)₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{c2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^Q es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^Q es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR)ⁱNR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR)ⁱNR^{c2}R^{d2}, P(R¹²)₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{c2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros o grupo heteroarilo de 5-20 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , Cy, -(alquil C_{1-4})-Cy, CN, NO_2 , OR^{a2} , -(alquil C_{1-4})- OR^{a2} , SR^{a2} , -(alquil C_{1-4})- SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, -(alquil C_{1-4})- $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^i)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(OR^{e2})R^{f2}$, $P(OR^{e2})OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)OR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, -(alquil C_{1-4})- $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ y -(alquil C_{1-4})- $S(O)NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas realizaciones, R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , Cy, -(alquil C_{1-4})-Cy, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)OR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $N^{c2}S(O)R^{b2}$ y $S(O)NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas realizaciones, R^4 es H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , $C(O)-R^{4a}$, SO_2-R^{4a} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{e4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $P(R^{f4})_2$, $P(OR^{c4})_2$, $P(OR^{e4})R^{f4}$, $P(OR^{e4})OR^{f4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ y $S(O)NR^{c4}R^{d4}$.

En algunas realizaciones, R^4 es H, alquilo C_{1-4} , $C(O)-R^{4a}$, SO_2-R^{4a} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^i)NR^{c4}R^{d4}$, $P(R^{f4})_2$, $P(OR^{e4})_2$, $P(OR^{e4})R^{f4}$, $P(OR^{e4})OR^{f4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ y $S(O)NR^{c4}R^{d4}$.

En algunas realizaciones, R^4 es H.

En algunas realizaciones, R^A y R^B están seleccionados independientemente de H, F, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^i)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^i)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(OR^{e1})R^{f1}$, $P(OR^{e1})OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ y $S(O)NR^{c1}R^{d1}$; en los que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $C(=NR^i)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^i)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(OR^{e1})R^{f1}$, $P(OR^{e1})OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ y $S(O)NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas realizaciones, R^A y R^B están seleccionados independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ y $S(O)NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas realizaciones, R^A y R^B están seleccionados independientemente de H, F y alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, R^A y R^B are, independientemente, H o alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, R^A y R^B son ambos H.

En algunas realizaciones, R^A y R^B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de

3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NRⁱ)NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{c1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

En algunas realizaciones, R¹ es H, CN o NO₂.

10 En algunas realizaciones, R^{a2} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Cy² o Cy²-(alquil C₁₋₆)-, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy², CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, R^{b2}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

En algunas realizaciones, R^{b2} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, Cy² o Cy²-(alquil C₁₋₆)-, en el que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy², CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NRⁱ)NR^{c5}R^{d5}, P(R^{f5})₂, P(OR^{e5})₂, P(O)R^{e5}R^{f5}, P(O)OR^{e5}OR^{f5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

20 En algunas realizaciones, R^c y R^d están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

25 En algunas realizaciones, R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros.

30 En algunas realizaciones, Cy, Cy¹ y Cy² están seleccionados independientemente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NRⁱ)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NRⁱ)NR^{c3}R^{d3}, P(R^{f3})₂, P(OR^{e3})₂, P(O)R^{e3}R^{f3}, P(O)OR^{e3}OR^{f3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

35 En algunas realizaciones, Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

40 En algunas realizaciones, R¹ es H.

45 En algunas realizaciones, R es H.

50 En algunas realizaciones, R² es H.

55 En algunas realizaciones, R³ es H.

60 En algunas realizaciones, p es 1, 2, 3, 4 ó 5.

65 En algunas realizaciones, p es 1 ó 2.

70 En algunas realizaciones, p es 1.

A es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR³, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

En algunas realizaciones, R^A y R^B están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{a1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

5 o R^A y R^B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{a1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

10 Q es OR^Q, OC(O)R^Q, OC(O)NR⁴R^Q, NR⁴R^Q, NR⁴C(O)R^Q, NR⁴C(O)NR⁴R^Q, SR^Q, S(O)R^Q, S(O)NR⁴R^Q, S(O)₂R^Q o S(O)₂NR⁴R^Q;

15 R^Q es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

20 o R^4 y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

25 Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

30 35 R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₂₋₈-amino;

R³ es H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o C(O)-(alquilo C₁₋₄);

40 45 R^a, R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b, R^{b1}, R^{b2} y R^{b3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

50 55 R^c y R^d están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^e y R^{d1} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

60 65 o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros; R^{c1} y R^{d1} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

65 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros; R^{c2} y R^{d2} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,

5 arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

10 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros; y R^{c3} y R^{d3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

15 o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros.

20 En diversos sitios en la presente memoria descriptiva se desvelan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todos y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende desvelar específicamente individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

25 Se pretende adicionalmente que los compuestos de la invención sean estables. Como se usa en el presente documento, "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y preferentemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz.

30 Se aprecia adicionalmente que ciertas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también puedan proporcionarse en combinación en una única realización. En cambio, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se indica para referirse a un grupo de hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificado. Grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

40 Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo y similares.

45 Como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo y similares.

50 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares.

55 Como se usa en el presente documento, "halosulfanilo" se refiere a un grupo de azufre que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Grupos halosulfanilo de ejemplo incluyen grupos pentahalosulfanilo tales como SF₅.

60 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

65 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), que incluyen espirociclos. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo pueden tener de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono, 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono, 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, o 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden tener adicionalmente 0, 1, 2 ó 3 dobles enlaces y/o 0, 1 ó 2 triples enlaces. Los grupos cicloalquilo pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más grupos oxo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, benzoderivados de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos condensados puede unirse mediante tanto la porción aromática como la no aromática. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse, por ejemplo, que tienen un sustituyente oxo o sulfido. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados). Cualquier átomo de N formador de anillo en un grupo heteroarilo también puede oxidarse para formar un resto N-oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolílo, isoquinolílo, tienilo, imidazolílo, tiazolílo, indolílo, pirrilo, oxazolílo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolílo, isoxazolílo, pirazolílo, triazolílo, tetrazolílo, indazolílo, 1,2,3-тиадазолílo, 1,2,4-тиадазолílo, isotiazolílo, benzotienilo, purinilo, carbazolílo, bencimidazolílo, indolinilo, xanteno y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático en el que uno o más de los átomos formadores de anillo es un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), además de espirociclos. Cualquier átomo de C, N o S formador de anillo en un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos oxo para formar un resto carbonilo, N-oxo, sulfinilo o sulfonilo. Grupos "heterocicloalquilo" de ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. También están incluidos en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y benzoderivados de heterociclos tales como grupos indoleno, isoindoleno, tetrahidroquinolina y tetrahidroisoquinolina. Un grupo heterocicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos condensados puede unirse mediante tanto la porción aromática como la no aromática. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 20, 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 triples enlaces.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ciano.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Un grupo arilalquilo de ejemplo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterocicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a NH₂.

Como se usa en el presente documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

Como se usa en el presente documento, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Están previstos todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diaestereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el

presente documento, y todos aquellos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Está previsto que un enlace, en un diagrama de estructura representada por una línea ondulada "~~~~", indique que la estructura representa el isómero cis o trans, o una mezcla de los isómeros cis y trans en cualquier proporción.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautómeras. Las formas tautómeras resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautómeras incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares de cetona - enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactima, pares de amida - ácido imídico, pares de enamina - imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautómeras pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los productos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero números mísicos diferentes. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se indica que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto de la invención, o sal del mismo. Métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la materia.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o ACN. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

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

50 Síntesis

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden prepararse en una variedad de formas conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos como se han descrito en lo sucesivo, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos como se aprecia por aquellos expertos en la materia.

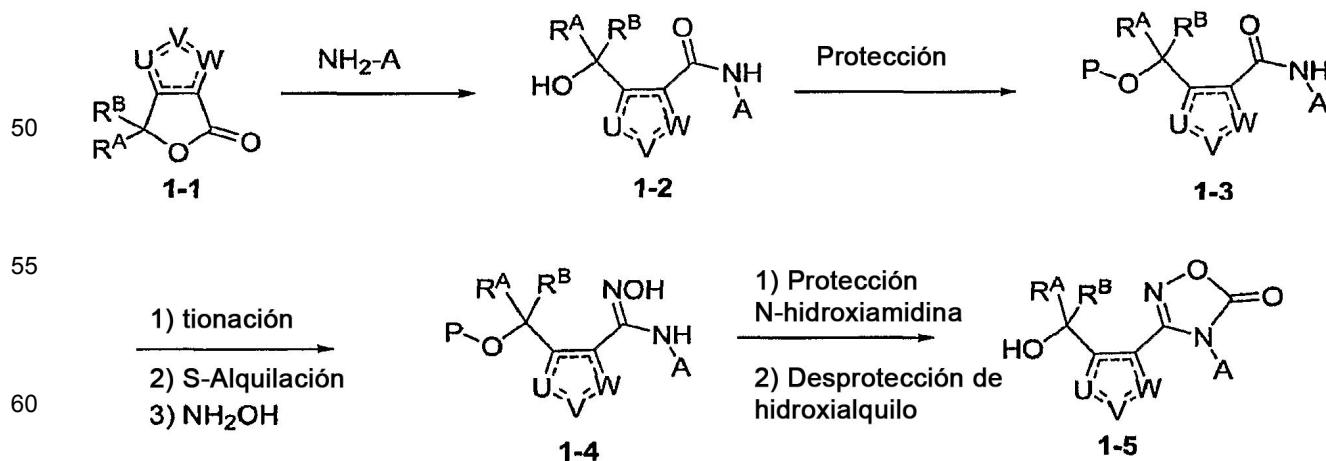
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que si se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.) también pueden usarse otras condiciones de proceso, a menos que se establezca de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes particulares o el disolvente usado, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la materia por procedimientos de optimización rutinarios.

Los procesos descritos en el presente documento pueden monitorizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como

espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

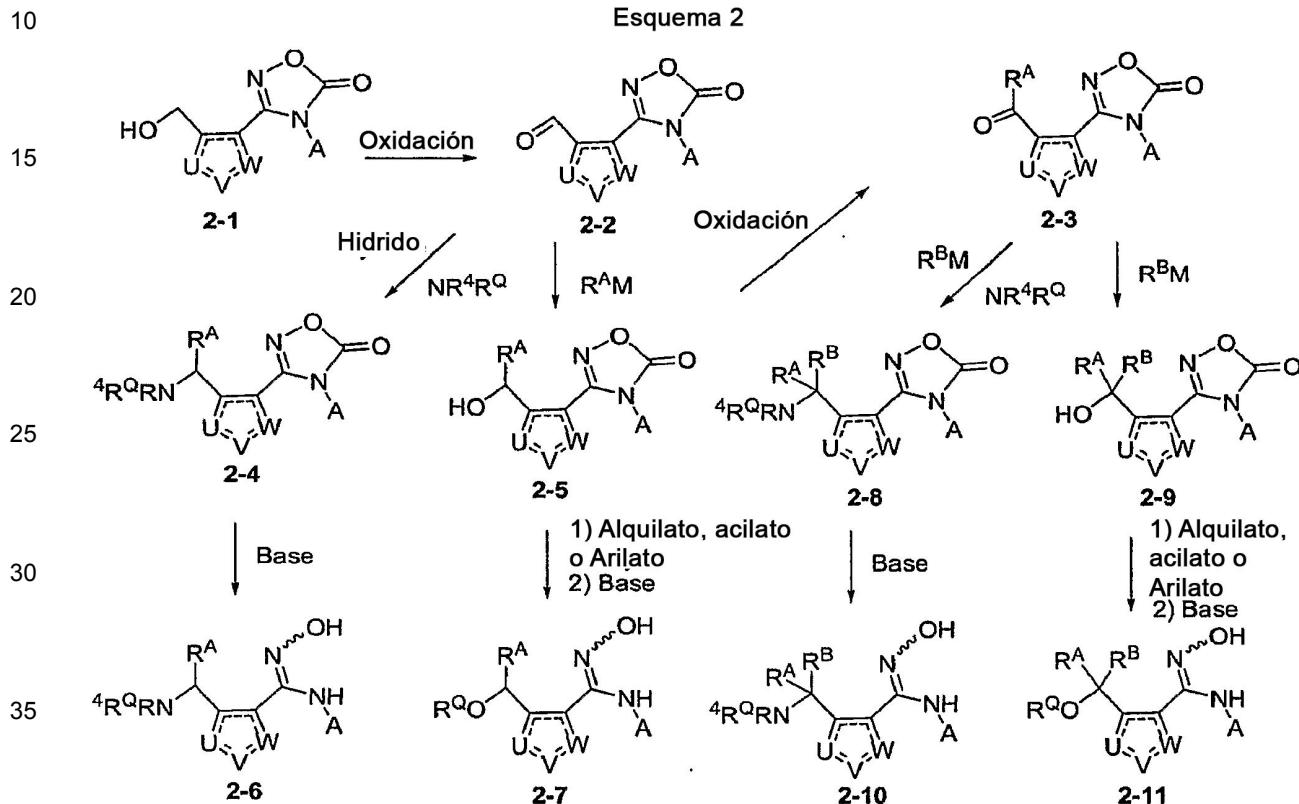
- 5 La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la materia. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.
- 10 Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los productos intermedios, o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, es decir, 15 temperaturas que pueden oscilar de la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, pueden seleccionarse disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.
- 20 La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un “ácido de resolución quiral” que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución sobre una columna rellena de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoil-fenilglicina). La composición de disolvente de elución adecuada puede determinarse por un experto en la materia.
- 25 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según métodos rutinarios por aquellos expertos en la materia y como se muestra en los siguientes esquemas, en los que U y W representan un átomo de nitrógeno y V es oxígeno.
- 30 Según el Esquema 1, los productos intermedios **1-5** (tales como 6H-furo[3,4-c][1,2,5]oxadiazol-4-ona) pueden prepararse a partir de la escisión de compuestos bicíclicos **1-1** con una amina primaria dando derivados de hidroximetilo **1-2**. El grupo hidroxilo puede protegerse de cualquier manera adecuada tal como por cloruro de alquilsililo, éster, éter u otro grupo protector adecuado (véase, por ejemplo, Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, arriba) dando compuestos protegidos **1-3**. Los compuestos protegidos **1-3** pueden convertirse en las N-hidroxiamidinas **1-4** correspondientes por tioración con un reactivo apropiado tal como CS_2 o reactivo de Lawesson, seguido de S-alquilación (por ejemplo, S-metilación) con un reactivo apropiado tal como yoduro de metilo o metiltriflato, seguido de tratamiento con NH_2OH . El grupo N-hidroxiamidina puede protegerse usando, por ejemplo, fosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, etc., y el grupo hidroximetilo protegido puede entonces desprotegerse (tal como mediante tratamiento con ácido para alquilsililéteres) para modificación adicional, si se desea.

Esquema 1

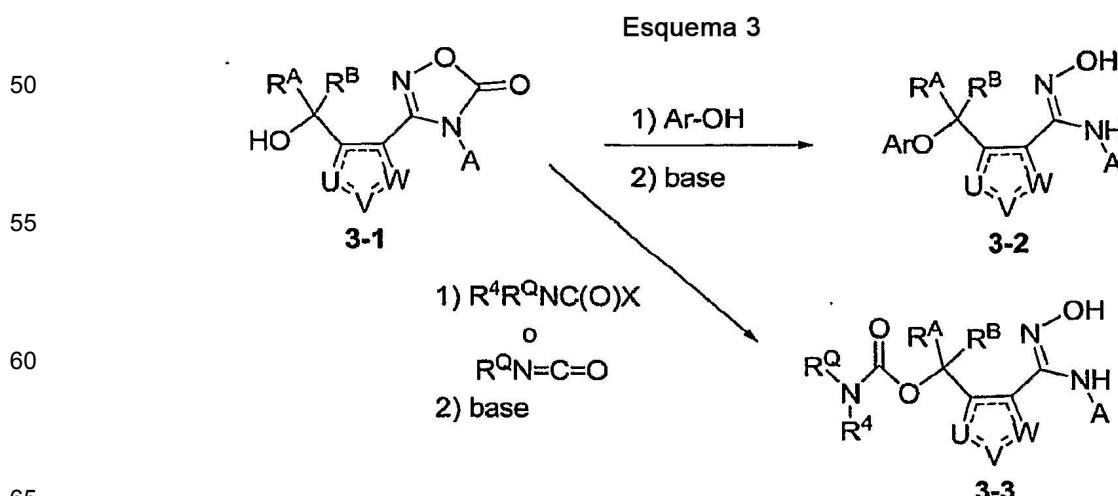


65 Según el Esquema 2, los compuestos de la invención pueden prepararse a partir del producto intermedio **2-1** (que puede prepararse según el Esquema 1) que puede oxidarse en el grupo hidroximetilo según procedimientos convencionales para la conversión de un alcohol en un aldehído dando productos intermedios **2-2**. Los aldehídos (**2-**

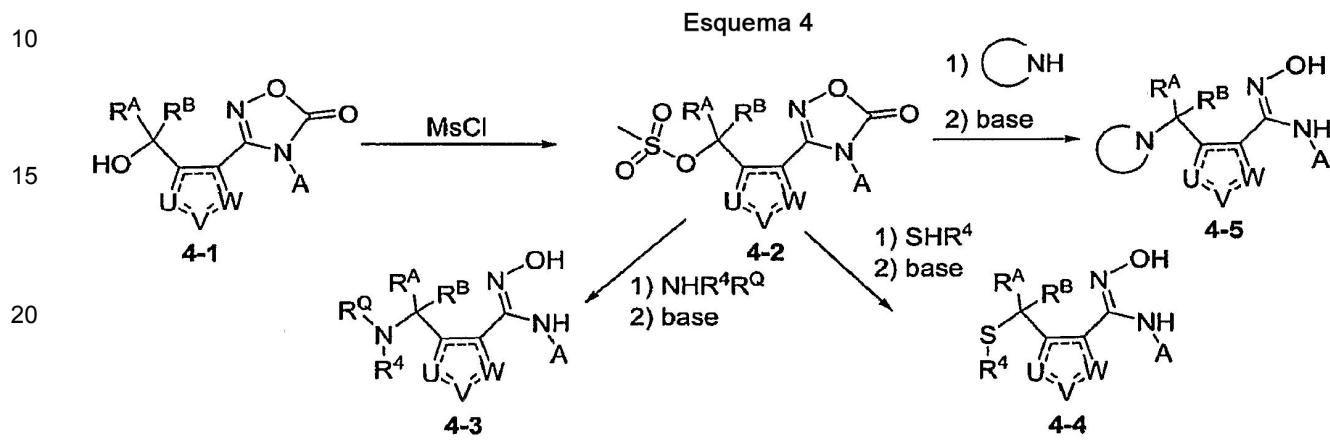
5 2) pueden hacerse reaccionar adicionalmente con nucleófilos apropiados para dar productos intermedios de hidroxilo (2-5) o amino (2-4) con sustitución opcional (R^A) sobre el metilo. Estos productos intermedios pueden modificarse adicionalmente haciendo reaccionar los grupos hidroxilo con electrófilos adecuados (por ejemplo, alquilación, acilato, arilación) opcionalmente en presencia de cantidades catalíticas de base o ácido, seguido de desprotección dando los compuestos de la invención 2-7 y 2-11. Adicionalmente, el producto intermedio 2-5 puede oxidarse para proporcionar la cetona 2-3, que puede hacerse reaccionar adicionalmente con nucleófilos apropiados dando productos intermedios de hidroxilo (2-9) o amino (2-8) con sustitución opcional (R^A y R^B) sobre el metileno. Similarmente, las aminas 2-4 y 2-8 pueden desprotegerse directamente dando los compuestos adicionales de la invención 2-6 y 2-10.



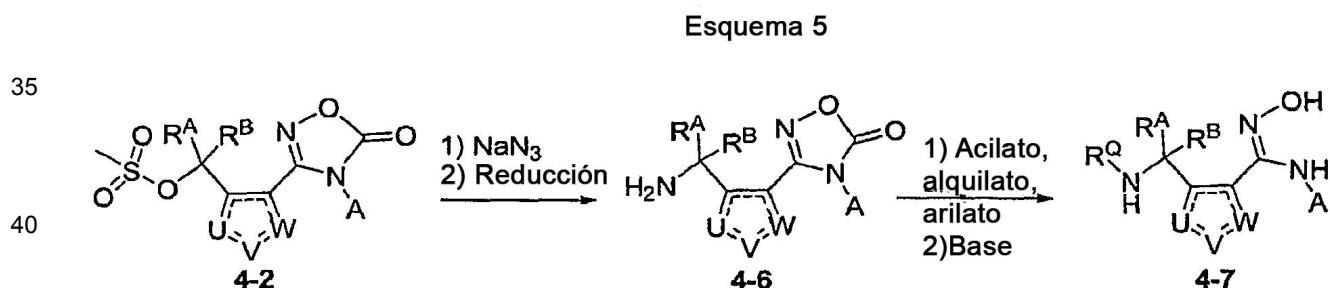
40 Pueden prepararse diversos compuestos de la invención según el método mostrado en el Esquema 3, en el que las N-hidroxiamidinas protegidas 3-1 se modifican por reacción de Mitsunobu con diversos alcoholes de arilo o heteroarilo (por ejemplo, fenol o fenol sustituido), seguido de tratamiento con una base tal como hidróxido para dar derivados de ariloxi y heteroariloxi 3-2. Adicionalmente, las N-hidroxiamidinas protegidas 3-1 pueden hacerse reaccionar con reactivos adecuados $R^4R^QNC(O)X$ (en la que X es halógeno) o isocianatos $R^Q-N=C=O$, seguido de tratamiento con base tal como hidróxido, para dar los compuestos de la invención 3-3. En el caso de reacción con los isocianatos, R^4 de 3-3 sería normalmente H.



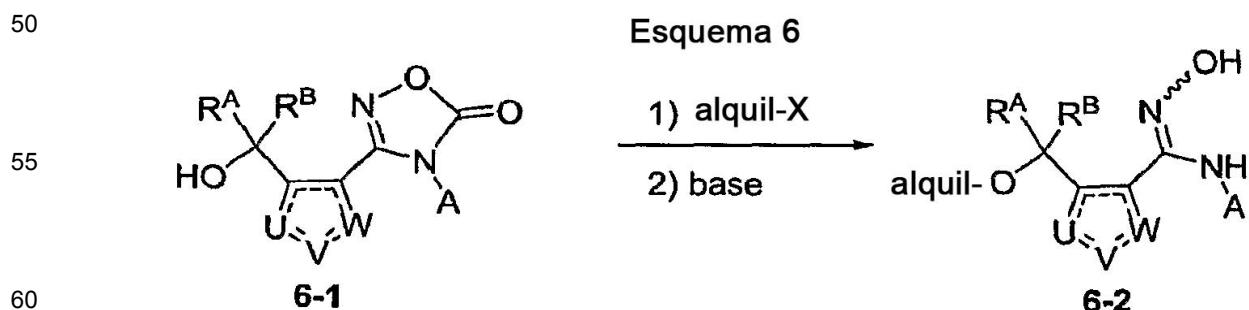
Los compuestos de aminometilo de la invención pueden prepararse según los métodos del Esquema 4 en los que el grupo hidroximetilo de un producto intermedio de N-hidroxiamidina protegida **4-1** se trata con cloruro de mesilo u otro reactivo adecuado para producir un buen grupo saliente tal como mesilato como se exemplifica en el producto intermedio **4-2**. El producto intermedio **4-2** se hace reaccionar entonces con la amina NHR^{Q} , seguido de tratamiento con base (tal como hidróxido), dando compuestos de aminometilo **4-3**. Los compuestos de aminometilo pueden derivatizarse adicionalmente para prepararse diversas amidas, ureas, sulfonamidas, carbamatos y similares haciendo reaccionar el resto amino con $\text{R}^{\text{Q}}\text{C}(\text{O})\text{-X}$, $\text{R}^{\text{Q}}\text{S}(\text{O})_2\text{-X}$, $\text{R}^{\text{Q}}\text{OC}(\text{O})\text{-X}$ y similares (X es un grupo saliente).



29 Los compuestos de aminometilo adicionales de la invención pueden prepararse según los métodos del Esquema 5 en el que el producto intermedio **4-2** se hace reaccionar con azida de sodio, seguido de reducción (tal como hidrógeno sobre paladio o trifénilfosfina) para dar compuestos de aminometilo **4-6**. Los compuestos de aminometilo **4-6** pueden derivatizarse adicionalmente para prepararse diversos compuestos **4-7**, tales como amidas, ureas, sulfonamidas, carbamatos y similares, haciendo reaccionar el resto amino con $R^Q C(O)-X$, $R^Q S(O)_2-X$, $R^Q OC(O)-X$ y similares (X es un grupo saliente).
30

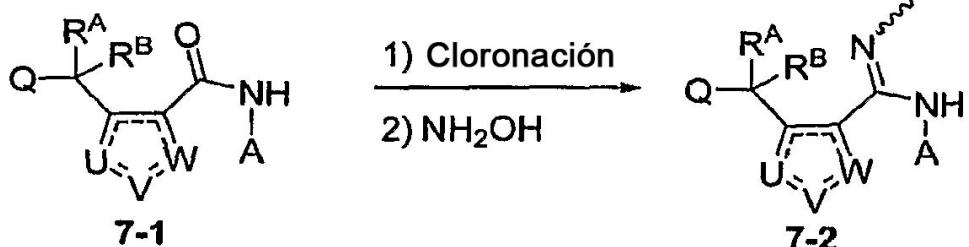


45 Pueden prepararse compuestos de alcoxi **6-2**, por ejemplo, según la ruta mostrada en el Esquema 6. Aquí, el hidroxialquilo o compuestos relacionados **6-1** se hacen reaccionar con diversos electrófilos tales como haluros de alquilo ("alquil-X," en la que X es halógeno), seguido de reacción con base tal como hidróxido para formar compuestos alquilados y similares de fórmula **6-2**. Los haluros de alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos funcionales diversos.



Un método alternativo para la síntesis de N-hidroxiamidinas (por ejemplo, Ejemplo 33) se muestra en el Esquema 7 en el que una amida **7-1** se clora con reactivo de cloración adecuado (tal como PCl_5 , POCl_3 , SO_2Cl_2 , o similar), seguido de la adición de NH_2OH a la mezcla de reacción en bruto para proporcionar los productos deseados **7-2**.

Esquema 7



Métodos de uso

- 15 Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). El término "modular" pretende referirse a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de una enzima o receptor. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse en métodos de modulación de IDO poniendo en contacto la enzima con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en el
- 20 20 presentes documentos. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar de inhibidores de IDO. En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de IDO en la célula o en un individuo en necesidad de modulación de la enzima administrando una cantidad moduladora (por ejemplo, inhibidora) de un compuesto de la invención.
- 25 25 La presente invención proporciona además métodos de inhibición de la degradación de triptófano en un sistema que contiene células que expresan IDO tal como un tejido, organismo vivo o cultivo celular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de alteración (por ejemplo, aumento) de los niveles de triptófano extracelular en un mamífero administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la composición proporcionada en el presente documento. Métodos de medición de niveles de triptófano y degradación de triptófano son rutinarios en la materia.
- 30 30 La presente invención proporciona además métodos de inhibición de la inmunosupresión tal como inmunosupresión mediada por IDO en un paciente administrando al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o composición citada en el presente documento. La inmunosupresión mediada por IDO se ha asociado a, por ejemplo, cánceres, crecimiento tumoral, metástasis, infección viral, replicación viral, etc.
- 35 35 La presente invención proporciona además métodos de tratamiento de enfermedades asociadas a actividad o expresión, que incluyen actividad anormal y/o expresión en exceso, de IDO en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un
- 40 40 compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Enfermedades de ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente asociada a la expresión o actividad de la enzima IDO, tal como expresión en exceso o actividad anormal. Una enfermedad asociada a IDO también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad enzimática. Ejemplos de enfermedades asociadas a IDO incluyen cáncer, infección viral tal como infección por VIH, depresión, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington, traumatismo, cataratas seniles, trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo de trasplante de órgano) y enfermedades autoinmunitarias que incluyen asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y lupus eritematoso sistémico. Cánceres de ejemplo tratables por los métodos en el presente documento incluyen cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello uterino, testículos, renal, cabeza y cuello, linfoma, leucemia y similares.
- 45 45 Como se usa en el presente documento, el término "célula" pretende referirse a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.
- 50 50 Como se usa en el presente documento, el término "poner en contacto" se refiere a poner juntos restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima IDO con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene IDO, además de, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima IDO.
- 55 55 Como se usa en el presente documento, el término "individuo" o "paciente," usados indistintamente, se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdo, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye uno o más de lo siguiente:

- 5 (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;
- 10 (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y
- (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

15 *Terapia de combinación*

Pueden usarse uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales tales como, por ejemplo, agentes antivirales, agentes quimioterapéuticos u otros agentes antineoplásicos, inmunopotenciadores, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia con citocinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.) y/o inhibidores de tirosina cinasas en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados a IDO. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

20 25 Agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido y nucleótido (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI), inhibidores de la proteasa y otros fármacos antivirales.

30 35 NRTI adecuados de ejemplo incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxilo [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamada beta-L-D4C y llamada beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Inhibidores de la proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Proyecto Yíssum n°11607.

40 Agentes quimioterapéuticos u otros agentes antineoplásicos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clorometina, ciclofosfamida (Cytoxan™), ifosfamida, melfalan, clorambucilo, pipobromano, trieten-melamina, trietilen-fosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazine y temozolomida.

45 50 En el tratamiento de melanoma, agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: dacarbazine (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia tales como carmustina (BCNU) y cisplatino; el "régimen de Dartmouth," que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC; o temozolomida. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con fármacos de inmunoterapia, que incluyen citocinas tales como interferón alfa, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento de melanoma.

55 También pueden usarse compuestos de la invención en combinación con terapia con vacuna en el tratamiento de melanoma. Las vacunas antimelanoma son, de algún modo, similares a las vacunas antivírus que se usan para prevenir enfermedades producidas por virus tales como poliomielitis, sarampión y paperas. Células de melanoma debilitadas o partes de células de melanoma llamadas antígenos pueden inyectarse en un paciente para estimular el sistema inmunitario del cuerpo para destruir células de melanoma.

60 65 Los melanomas que están confinados a los brazos o piernas también pueden tratarse con una combinación de agentes que incluyen uno o más compuestos de la invención, usando una técnica de perfusión hipertérmica del miembro aislado. Este protocolo de tratamiento separa temporalmente la circulación del miembro implicado del resto del cuerpo e inyecta altas dosis de quimioterapia en la arteria que alimenta al miembro, proporcionando así altas dosis al área del tumor sin exponer órganos internos a esta dosis que podría producir de otro modo graves efectos secundarios. Normalmente, el fluido se calienta a 102° a 104° F. Melfalan es el fármaco casi siempre usado en este procedimiento de quimioterapia. Éste puede administrarse con otro agente llamado factor de necrosis tumoral (TNF) (véase la sección sobre citocinas).

Agentes quimioterapéuticos u otros agentes antineoplásicos adecuados incluyen antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de la adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gencitabina.

5 Agentes quimioterapéuticos u otros agentes antineoplásicos adecuados incluyen adicionalmente, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mitramicina, desoxicofomicina, 10 mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbeno, CPT-11, anastrazol, letrazol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxfina.

15 También son adecuados agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos.

20 Otro(s) agente(s) antineoplásico(s) incluyen agentes terapéuticos de anticuerpo tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos para moléculas coestimulantes tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos para citocinas (IL-10, TGF- β , etc.).

25 Otros agentes antineoplásicos también incluyen aquellos que bloquean la migración de células inmunitarias tales como antagonistas para receptores de quimiocinas, que incluyen CCR2 y CCR4.

Otros agentes antineoplásicos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmunitario tales como adyuvantes o transferencia adoptiva de linfocitos T.

30 Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

35 Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos para aquellos expertos en la materia. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar.

Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia como si se expusiera en su totalidad.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

40 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas, que es una combinación de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse mediante una variedad de vías, que dependen de si se desea tratamiento local 45 o sistémico y del área que va a tratarse. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a membranas mucosas que incluye administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para administración ocular pueden incluir administración tópica (colirios), inyección 50 subconjuntiva, periocular o intravítreo, o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos quirúrgicamente colocados en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intrarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracranial, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una dosis en bolo único, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden 55 incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares.

60 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones de la invención, el principio activo normalmente se mezcla con 65 un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa de vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura,

supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, 5 puede molerse a un tamaño de partícula inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

10 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionante y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; edulcorantes; y aromatizantes.

15 Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

20 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más normalmente aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

25 30 El compuesto activo puede ser eficaz a lo largo de un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrada normalmente se determinará por un médico, según las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el actual compuesto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

35 30 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo normalmente se dispersa uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención.

40 45 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

50 Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares.

55 60 Composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse por el uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial, o máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasalmente de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

65 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administra, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una

enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de enfermedad que esté tratándose, además del criterio del profesional clínico que atiende, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

- 5 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tales, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las 10 preparaciones del compuesto normalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los anteriores excipientes, vehículos o estabilizadores producirá la formación de sales farmacéuticas.
- 15 La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el criterio del médico que receta. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una 20 composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una disolución de tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente el 0,1 a 25 aproximadamente el 10 % en peso/volumen del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, formulación del excipiente y su vía de administración. Dosis eficaces pueden extrapolarse 30 de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo *in vitro* o animal.
- Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, inmunopotenciadores, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y similares.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

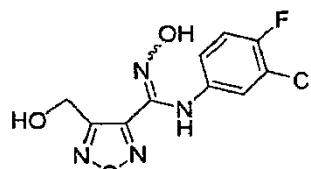
- 35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a colorante fluorescente, etiqueta de espín, compuestos de metal pesado o radiomarcados de la invención que serían útiles no solo en obtención de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima IDO en muestras de tejido, que incluyen humanas, y para identificar ligandos de la enzima IDO por unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de enzima IDO que contienen tales compuestos marcados.
- 40 La presente invención incluye adicionalmente compuestos isotópicamente marcados de fórmula I. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, que se produce naturalmente). Radionúclidos adecuados 45 que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ²H (también escrito D para deuterio), ³H (también escrito T para tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de enzima IDO *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S o serán generalmente lo más útiles. Para aplicaciones de radio-obtención de imágenes ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br serán 50 generalmente lo más útiles.
- Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido está seleccionado del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br.
- 55 Métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son muy conocidos en la técnica.
- 60 Un compuesto radiomarcado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede evaluarse para su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención a la enzima IDO. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado para unirse a la enzima IDO directamente se correlaciona con su afinidad de unión.
- 65 *Kits*

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a IDO, obesidad, diabetes y otras enfermedades citadas en el presente documento que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes del kit farmacéutico convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será rápidamente evidente para aquellos expertos en la materia. También pueden incluirse en el kit instrucciones, tanto como prospectos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que van a administrarse, pautas para administración y/o pautas para mezclar los componentes.

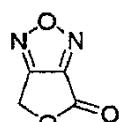
La invención se describirán en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos, y no pretenden limitar en ninguna manera la invención. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para dar esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los ejemplos eran inhibidores de IDO según uno o más de los ensayos proporcionados en el presente documento. En algunos casos en los que los compuestos de los ejemplos se aislaron por HPLC preparativa en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) u otro ácido, el compuesto puede haber sido obtenido como la sal correspondiente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: *N*-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-*N*-hidroxi-4-hidroximetil-furazan-3-carboxamidina

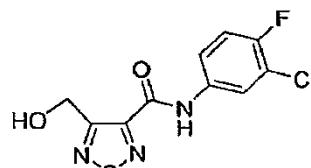


Etapa A: 4H,6H-Furo[3,4-c][1,2,5]oxadiazol-4-ona



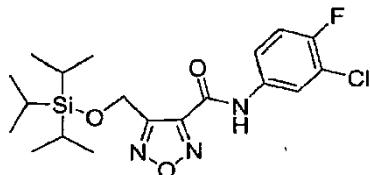
Se sintetizó 4H,6H-furo[3,4-c][1,2,5]oxadiazol-4-ona según procedimientos de la bibliografía (Pollet, et al., *Synthesis Communications*, 1979, 977-979.) A una disolución con agitación de 3,4-dioxima de (3Z,4Z)-furano-2,3,4(5H)-triona (3,0 g, 0,021 moles) en 1,4-dioxano (21 ml) bajo nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,1 ml, 0,029 moles). La disolución amarilla resultante se agitó durante la noche y a continuación se concentró a vacío. El material cristalino resultante se recristalizó una vez en una cantidad mínima de etanol (EtOH) dando el compuesto deseado como un polvo blanquecino. El filtrado se concentró y se recristalizó de nuevo. Los sólidos combinados dieron el producto deseado (2,0 g, 76%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5,67 (s, 2H). MF = C₄H₂N₂O₃; CL-EM calculada para C₄H₃N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 127,014.

Etapa B. *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Se disolvió 4H,6H-furo[3,4-c][1,2,5]oxadiazol-4-ona (2,00 g, 0,0159 moles) en EtOH (80 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (10 ml) y a continuación se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (2,5 g, 0,017 moles) como un sólido. La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío. El aceite se extrajo dos veces con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc:hexano (1:1) dando el producto deseado (3,2 g, 74%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,30 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 9,1, 4,4, 2,6 Hz, 1H) 7,45 (dd, J = 9,1, 9,1 Hz, 1H), 4,86 (d = 5,8 Hz, 2H), 5,78 (t, 5,8 Hz, 1H); MF = C₁₀H₈ClFN₃O₃; CL-EM calculada para C₁₀H₈ClFN₃O₃ (M+H)⁺; m/z = 272,024.

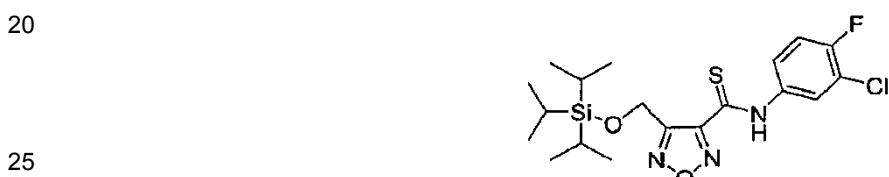
Etapa C: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[(trisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



10 A una disolución con agitación de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (3,2 g, 0,012 moles) en diclorometano (DCM) (23 ml) a 0 °C se añadió 2,6-lutidina (3,4 ml, 0,029 moles), seguido de triflato de triisopropilsililo (4,1 ml). La disolución se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación la reacción se calentó a t a durante la noche. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con 15 % de acetato de etilo/hexano dando un aceite incoloro (4,59 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,03 (s, 1H), 8,01 (dd, J= 6,7, 2,6 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,1, 9,1 Hz, 1H), 5,2 (s, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,99 (d, J = 7,1 Hz, 18H); MF = C₁₉H₂₇ClFN₃O₃Si; CL-EM calculada para C₁₉H₂₈ClFN₃O₃Si (M+H)⁺: m/z = 428,157.

15

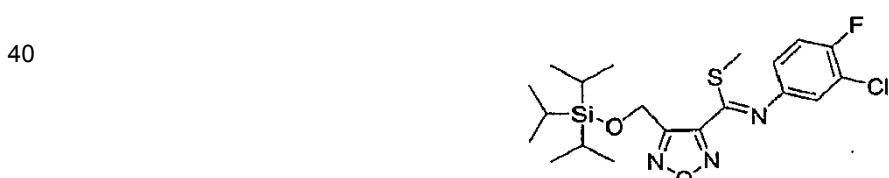
Etapa D: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carbotioamida



En un matraz redondo se dispuso una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (4,1 g, 9,5 mmoles) en tolueno anhídrico (79 ml) bajo N₂. Se añadió 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano (7,7 g, 19 mmoles) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de la adición, la suspensión resultante se agitó y se calentó a 100 °C durante 20 h. Se separó una cantidad considerable de precipitado sólido por filtración mientras que la reacción estaba todavía caliente, que fue reactivo de Lawesson residual. El líquido se concentró a continuación dando un aceite amarillo que se disolvió en cloroformo y se cargó sobre una columna de sílice de 330 g eluyendo con 25 % de acetato de etilo/hexano dando el producto deseado (3,31 g, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,87 (s, 1H), 7,8 (ddd, J= 8,9, 4,3, 2,7 Hz, 1H), 8,21 (dd, J= 6,8, 2,7 Hz, 1H) 7,55 (dd, J= 9,0, 9,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,07 (m, 3H), 0,97 (d, J= 7,0, 18H); (M+H)⁺: m/z = 444,134.

35

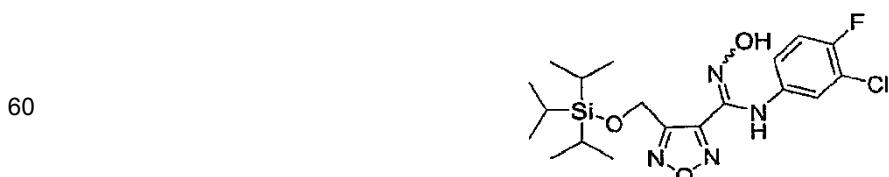
Etapa E: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carbimidotioato de metilo



A una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (3,3 g, 7,4 mmoles) en DCM anhídrico (148 ml) bajo N₂ se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (1,4 ml). A continuación se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de metilo (900 µl, 8,2 mmoles) y se agitó durante 2 h. La reacción se evaporó a sequedad y se purificó sobre un cartucho ISCO de sílice de 300 g, eluyendo con 25 % de EtOAc/hexano dando el producto deseado como un aceite amarillo que solidificó dejándolo estar (2,97 g, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,32 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,5, 9,5 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 4,4 (s = 3H), 5,13 (s, 2H), 1,1 (m, 3H); 0,99 (m, 18H); MF = C₂₀H₂₉ClFN₃O₂SSi; CL-EM calculada para C₂₀H₃₀ClFN₃O₂SSi (M+H)⁺: m/z = 458,150.

55

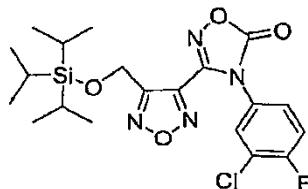
Etapa F: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(triisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



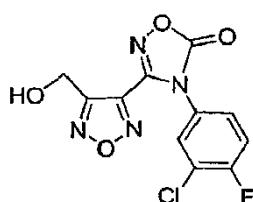
Se disolvió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carbimidotioato de metilo (3,0 g, 6,5 mmoles) en EtOH, seguido por la adición de 4 ml de hidroxilamina (99,9 % en disolución acuosa). La reacción se agitó a 75 °C durante 6 h y se monitorizó por HPLC. La reacción se concentró a vacío dando un aceite amarillo que

se disolvió en cloroformo y se sometió a cromatografía sobre 120 g de gel de sílice eluyendo con (1:4) EtOAc/hexano. El producto se concentró dando el producto deseado como un sólido blanco (2,57 g, 89 %); MF = $C_{19}H_{28}ClFN_4O_3Si$; CL-EM calculada para $C_{19}H_{29}ClFN_4O_3Si$ ($M+H$)⁺: m/z = 443,168.

5 *Etapa G: 4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-(4-[(trisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona*



- 15 Se disolvió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(trisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (2,2 g, 5,0 mmoles) en tetrahidrofurano anhídrico (THF) (31 ml), seguido por la adición de *N,N*-carbonildiimidazol (980 mg, 6 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C y se monitorizó por CL-EM. Se añadieron otros 0,5 eq de *N,N*-carbonildiimidazol y la reacción se agitó durante la noche a 70 °C. La reacción se enfrió y se concentró a vacío. El aceite en bruto se disolvió en cloroformo y se cargó sobre un cartucho ISCO de 120 g, se eluyó con 25 % de EtOAc/hexano. Las fracciones combinadas se evaporaron a sequedad dando el producto deseado como un sólido blanco (1,74 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,95 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 1,14 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 18H); MF = $C_{20}H_{26}ClFN_4O_4Si$; CL-EM calculada para $C_{20}H_{27}ClFN_4O_4Si$ ($M+H$)⁺: m/z = 469,147.
- 20
- 25 *Etapa H: 4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona*

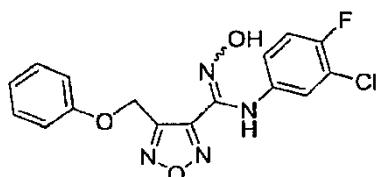


- 35 Se disolvió 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(4-[(trisopropilsilil)oxi]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (1,7 g, 3,7 mmoles) en MeOH anhídrico (MeOH) (110 ml), seguido por la adición de 2 M de cloruro de hidrógeno en MeOH (9,2 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de la concentración a vacío, la muestra se cargó sobre cartucho ISO de 120 g eluyendo con EtOAc/hexano. Las fracciones se combinaron y se evaporaron dando el producto deseado como un polvo blanquecino (1,12 g, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,96 (dd, *J* = 6,8, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,85 (s, 2H); MF = $C_{11}H_7ClFN_4O_4$; CL-EM calculada para $C_{11}H_7ClFN_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 313,014.

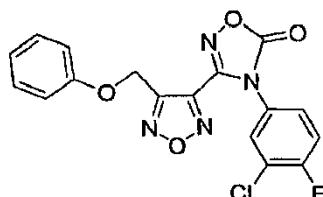
Etapa I: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-hidroximetil-furazan-3-carboxamidina

- 45 Se disolvió 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (20 mg, 0,064 mmoles) en EtOH anhídrico (0,6 ml), seguido por la adición de 2 M de hidróxido sódico en agua (60 µl). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. El consumo de material de partida se monitorizó por CCF. La muestra se inactivó con ácido acético, se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice dando el producto deseado (16 mg, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,49 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 9,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,68 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H) 4,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H); MF = $C_{10}H_8ClFN_4O_3$; CL-EM calculada para $C_{10}H_9ClFN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 287,035.

55 **Ejemplo 2: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(fenoximetil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



65 *Etapa A: 4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(fenoximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona*

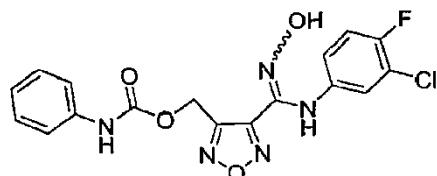


10 Se disolvieron 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (15 mg, 0,0480 mmoles), fenol (14 mg, 0,14 mmoles) y trifenilfosfina (16 mg, 0,062 mmoles) en THF anhídrico (500 μ l), a continuación se enfrió a 0 °C, seguido de a adición gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (9,8 μ l, 0,062 mmoles) en una disolución de THF. La reacción se dejó calentar hasta ta, a continuación se agitó 4 h. Después de la concentración a vacío, la muestra se purificó por HPLC de fase inversa dando un polvo blanco (9 mg, 48 %). MF = $C_{17}H_{10}ClFN_4O_4$; CL-EM calculada para $C_{17}H_{11}ClFN_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 389,045.

15 *Etapa C: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(fenoximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

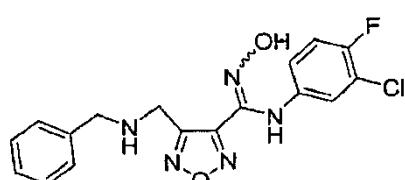
20 En un vial se añadió 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(fenoximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (9 mg, 23 mmoles), EtOH (0,5 ml) y 2,0 M de hidróxido sódico en agua (35 μ l). La reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético y a continuación se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto deseado (7,6 mg, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11,58 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H) 7,19 (dd, *J* = 9,1, 9,1 Hz, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,97 (m, 2H) 6,96 (m, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 8,8, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H); MF = $C_{16}H_{12}ClFN_4O_3$; CL-EM calculada para $C_{16}H_{13}ClFN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 363,066.

25 **Ejemplo 3: Fenilcarbamato de 4-[(E/Z)-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo**

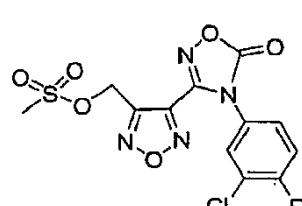


35 Se disolvió 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (20 mg, 0,064 mmoles) en DCM anhídrico (400 μ l). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (4 mg, 0,03 mmoles), seguido por la adición de isocianato de fenilo (7,6 μ l, 0,07 mmoles). La reacción se agitó a ta durante 24 h y a continuación se concentró a vacío. El bruto se purificó por HPLC dando un polvo blanco. El producto intermedio se redisolvió en EtOH (0,7 ml) y se añadió 2 M de hidróxido sódico en agua (60 μ l). La reacción se agitó durante 2 h a ta. La reacción se inactivó con ácido acético y se diluyó con MeOH y a continuación se purificó por CL preparativa-EM dando el compuesto deseado como un polvo blanco (16 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,5, 8,0 Hz, 2H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 9,1 Hz, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,49 (s, 2H); MF = $C_{16}H_{12}ClFN_4O_3$; CL-EM calculada para $C_{16}H_{13}ClFN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 363,066.

45 **Ejemplo 4: 4-[(Bencilamino)metil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



55 *Etapa A: Metanosulfonato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo*



5 Se disolvió 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (250 mg, 0,7996 mmoles) en DCM anhidro (8 ml), seguido por la adición de trietilamina (TEA) (134 μ l, 0,96 mmoles). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (68 μ l, 0,88 mmoles). La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 25 %-70 % de EtOAc dando el producto deseado (259 mg, 83 %). MF = $C_{12}H_8ClFN_4O_6S$; CL-EM calculada para $C_{12}H_9ClFN_4O_6S$ ($M+H$) $^+$: m/z = 390,992.

10 Se disolvió metanosulfonato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo (0,020 g, 0,051 mmoles) en acetonitrilo anhidro (ACN) (500 μ l), seguido por la adición de DIPEA (44 μ l, 0,26 mmoles) y bencilamina (8,4 μ l, 0,077 mmoles). La reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se evaporó a sequedad, se redissolvió en EtOH (500 μ l) y se añadió hidróxido sódico 2 M en agua (0,1 ml). La reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 2 h, se extingució con ácido acético, se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado como un polvo blanco puro (15 mg, 78 %). MF = $C_{17}H_{15}ClFN_5O_2$; CL-EM calculada para $C_{17}H_{16}ClFN_5O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 376,098.

15 15 Compuestos de ejemplos adicionales de la invención se proporcionan a continuación. La Tabla 1 a continuación (y las Tablas 2 y 3, más adelante) proporcionan compuestos de ejemplo de la invención que muestran actividad como moduladores de IDO según uno o más de los ensayos proporcionados en el presente documento. Los compuestos se prepararon según el procedimiento de síntesis del compuesto de ejemplo especificado en la columna marcada 20 "Ej. prep." y se purificaron por el método en la columna marcada "Met. pur." En la columna "Met. pur.", "A" se refiere a purificación por CL-EM (HPLC, pH = 2, ácido trifluoroacético (TFA)); "B" se refiere a purificación por CL-EM (HPLC, pH = 10, NH₄OH); "C" se refiere a cromatografía en gel de sílice (normalmente hexanos/acetato de etilo); "D" se refiere a métodos rutinarios de cristalización o precipitación; y "E" se refiere al método de purificación que se proporciona en el procedimiento de síntesis para preparar ese compuesto. Ciertos compuestos de las tablas se 25 aislan en la forma de base libre o como una sal (normalmente como resultado del procedimiento de purificación) como se indica en la columna marcada "Sal". La estequiometría de la sal indicada en las siguientes tablas y las descripciones de preparaciones normalmente se basan en la teoría y un experto en la materia entendería que el producto real podría contener más o menos ácido. La estequiometría real puede determinarse por métodos rutinarios tales como análisis elemental. ACN se refiere a acetonitrilo. DCM se refiere a dclorometano. DMF se refiere a 30 dimetilformamida. TFA se refiere a ácido trifluoroacético. TEA se refiere a tetraetilamina. DMAP se refiere a dimetilaminopiridina. DIPEA se refiere a N,N-dietilisopropilamina.

35

40

45

50

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
5		397,1	Ej. 2	A	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)-4-[(2-chlorofenoxy)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
6		397,1	Ej. 2	A	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)-4-[(3-chloro-4-fluorofenoxy)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
7		397,1	Ej. 2	A	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)-4-[(4-chlorofenoxy)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
8		393,1	Ej. 2	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(2-metoxifenoxy)methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
9		393,1	Ej. 2	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(3-metoxifenoxy)methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. nº	Estructura	M _r (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
10		393,1	Ej. 2	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(4-metoxifenoxi)methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
11		388,1	Ej. 2	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)-4-[(3-cianofenoxi)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
12		427,1	Ej. 2	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)-4-[(4-cloro-2-metoxifenoxi)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
13		423,1	Ej. 2	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)-4-[(3,4-dimetoxifenoxi)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
14		420,1	Ej. 3	A	Base libre	Fenilcarbamato de {4-[(E/Z)-[(3-chloro-4-fluorofenil)amino]methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-}métio

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
15		372,1	Ej. 3	A	Base libre	Isopropilcarbamato de 4-[{[EZ)-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]methyl}-1,2,5-oxadiazol-3-yl]methyl
16		354,2	Ej. 4	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N'-hidroxi-4-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
17		314,1	Ej. 4	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-[{[dimetilamino]metil}-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
18		431,1	Ej. 4	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N'-hidroxi-4-[{[4-fenil]piperazin-1-il}methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
19		353,1	Ej. 4	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N'-hidroxi-4-[{[isoxazol-3-ilamino]metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
20		459,2	Ej. 4	B	Base libre	4-[{[1-bençilpiperidin-4-il]amino]metil}-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

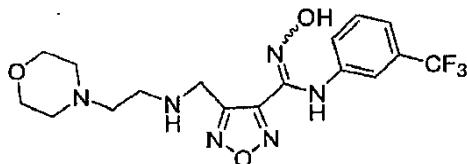
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Mét. pur.	Sal	Nombre
21		461,1	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-yl)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
22		377,1	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(2-piridin-2-ilmetil)amino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
23		390,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(2-feniletil)amino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
24		404,1	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(3-feniletil)amino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
25		390,1	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(1R)-1-feniletil]amino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

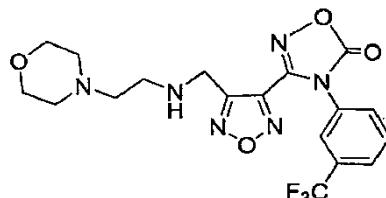
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
26		410,1	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de 4-[(2-chlorobencil)amino]metil-N-(3-chloro-4-fluorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
27		418,1	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N-hidroxi-4-[(4-fluorofenil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
28		402,1	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-N-hidroxi-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
29		388,1	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
30		356,1	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N-hidroxi-4-(morpholin-4-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

Ejemplo 31: 3-(4-[(2-Morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa A: 4-(3-(Trifluorometil)fenil)-3-(4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



25

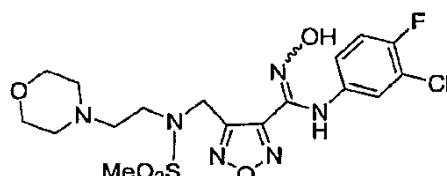
Se disolvió metanosulfonato de 4-5-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo (0,01 g, 0,025 mmoles) en ACN anhídrico (20 μ l), seguido por la adición de DIPEA (21 μ l, 0,12 mmoles) y *N*-(2-aminoetyl)morfolina (0,05 mmoles). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el producto deseado. MF = $C_{18}H_{19}F_3N_6O_4$; CL-EM calculada para $C_{18}H_{20}F_3N_6O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 441,1.

Etapa B: 3-(4-[(2-Morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

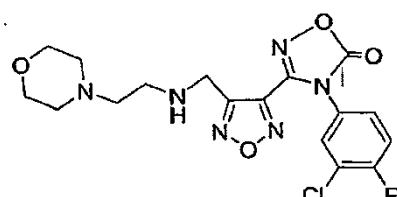
30

El producto intermedio purificado se evaporó a sequedad y a continuación se redissolvió en EtOH (200 μ l) y se añadió 2 M de hidróxido sódico en agua (60 μ l). La reacción se agitó a tasa durante 2 h, se extingució con ácido acético, se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el producto deseado (3 mg) MF = $C_{17}H_{21}F_3N_6O_3$; CL-EM calculada para $C_{17}H_{22}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 415,2.

35 **Ejemplo 32: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(metilsulfonilo)(2-morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



Etapa A: 4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-(4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Este producto intermedio se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 31.

*Etapa B: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(metilsulfonilo)(2-morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

60

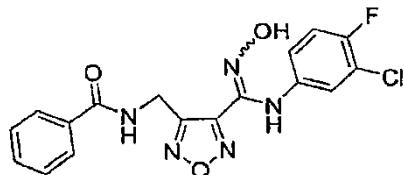
Se disolvió 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (20 mg, 0,047 mmoles) en ACN anhídrico (200 μ l), seguido por la adición de DIPEA (40 μ l, 0,2 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (4,0 μ l, 0,052 mmoles). La reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La reacción se diluyó a continuación con MeOH y se purificó por HPLC. Las fracciones purificadas se concentraron a sequedad, se redissolvieron en EtOH (1 ml) y se añadió 2 M de hidróxido sódico en agua (0,26 ml). La reacción se agitó a tasa durante 2 h, se extinguió con ácido acético, se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM para

proporcionar el producto deseado (1,4 mg). MF = $C_{17}H_{22}ClFN_6O_5S$; CL-EM calculada para $C_{17}H_{23}ClFN_6O_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 477,1.

Ejemplo 33: *N*-(4-[*N*-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-*N*'-hidroxi-carbamimidiloil]-furazan-3-ilmetil)-benzamida

5

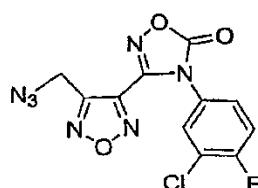
10



Etapa A: 3-[4-(Azidometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

15

20

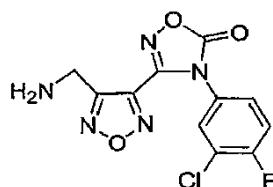


Se disolvió metanosulfonato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo (400 mg, 1,02 mmoles) en DMF anhidra (10 ml), seguido por la adición de azida de sodio (133 mg, 2,04 mmoles). La reacción se agitó durante 3 h. El consumo de material de partida se monitorizó por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de (400 μ l) bromo/ agua y se agitó durante 10 min. Se añadió DCM y las capas se separaron. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el producto deseado (225 mg, 65 %). MF = $C_{11}H_5ClFN_7O_3$; CL-EM calculada para $C_{11}H_6ClFN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 338,020.

Etapa B: 3-[4-(Aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

35

40



Se disolvió 3-[4-(azidometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (225 mg, 0,66 mmoles) en THF anhidro (5,6 ml) y agua (5,6 ml). La reacción se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de trifenilfosfina (192 mg, 0,73 mmoles). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. La reacción se evaporó a sequedad, se separó azeotrópicamente con tolueno y se redissolvió en MeOH. El residuo en bruto se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado (200 mg, 96 %). MF = $C_{11}H_7ClFN_5O_3$; CL-EM calculada para $C_{11}H_8ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 312,030.

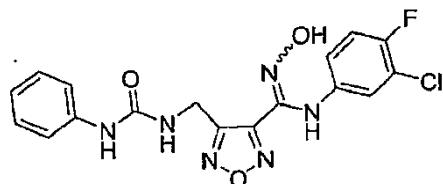
*Etapa C: 4-[(Bencilamino)metil]-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

50

Se disolvió ácido benzoico (4,3 mg, 0,035 mmoles) y 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (10 mg, 0,032 mmoles) en ACN (0,2 ml) y DCM (0,2 ml). A la mezcla se añadió DMAP (2,4 mg, 0,02 mmoles) y DIPEA (17 μ l, 0,096 mmoles). Despues de volverse la mezcla una disolución transparente, se añadió hexafluorofosfato de bromo-tris(pirrolidinofosfonio) (16 mg, 0,035 mmoles), seguido de DIPEA adicional (17 μ l, 0,0962 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La CL-EM indicó ~70 % de relación de producto con respecto a la amina de partida. La reacción se diluyó a continuación con MeOH y el residuo en bruto se purificó por CL preparativa-EM. El producto intermedio se evaporó a sequedad, se redissolvió en EtOH (1 ml) y 1 M de hidróxido sódico en agua (0,06 ml). La reacción se agitó durante 1 h a ta. La reacción se inactivó con ácido acético y a continuación se diluyó con MeOH y el residuo en bruto se purificó por CL preparativa-EM, para proporcionar el producto deseado (1,1 mg). MF = $C_{17}H_{13}ClFN_5O_3$; CL-EM calculada para $C_{17}H_{14}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 390,077.

Ejemplo 34: *N*-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-*N*'-hidroxi-4-[(3-fenil-ureido)-metil]-furazan-3-carboxamidina

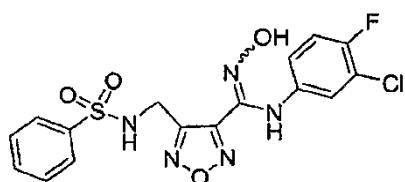
65



10 Se disolvió 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (10 mg, 0,003 mmoles) en ACN (0,2 ml) y DCM (0,2 ml). Se añadieron isocianato de fenilo (7,6 mg, 0,064 mmoles), DIPEA (0,012 mg, 0,096 mmoles) y DMAP (0,4 mg, 0,03 mmoles) y se agitó a ta durante 6 h. La reacción se diluyó a continuación con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM. El producto intermedio se evaporó a sequedad, se redissolvió en EtOH (1 ml) y se añadió 1 M de hidróxido sódico en agua (0,06 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 hora, se extinguió con ácido acético y se diluyó con MeOH. El bruto se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el producto deseado (2,0 mg). MF = $C_{17}H_{14}ClFN_6O_3$; CL-EM calculada para $C_{17}H_{15}ClFN_6O_3 (M+H)^+$: m/z = 405,1.

15

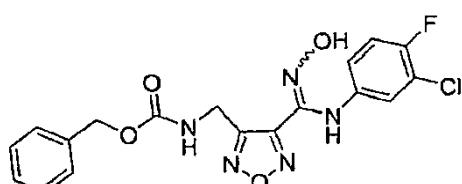
Ejemplo 35: 4-(Bencenosulfonilamino-metil)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N'-hidroxifurazan-3-carboxamidina



30 Se disolvió 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (10 mg, 0,003 mmoles) en ACN (0,2 ml) y DCM (0,2 ml). Se disolvieron cloruro de bencenosulfonilo (11 mg, 0,064 mmoles), DIPEA (12 mg, 0,096 mmoles) y DMAP (0,4 mg, 0,003 mmoles) en DMF (1 ml). La reacción se agitó a ta durante 6 h. La reacción se diluyó a continuación con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM. El producto intermedio se evaporó a sequedad, se redissolvió en EtOH (1 ml) y se añadió 1 M de hidróxido sódico en agua (0,06 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h, se extinguió con ácido acético, se diluyó con MeOH y el residuo en bruto se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el producto deseado (2,4 mg). MF = $C_{16}H_{13}ClFN_5O_4S$; CL-EM calculada para $C_{16}H_{14}ClFN_5O_4S (M+H)^+$: m/z = 426,0.

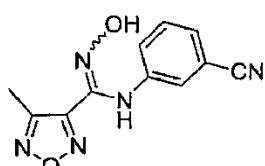
35

Ejemplo 36: ({4-[(E/Z)-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}metil)carbamato de bencilo



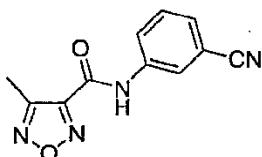
50 Se disolvió 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (10,0 mg, 0,032 mmoles) en ACN (0,2 ml) y DCM (0,3 ml). Se añadió cloroformato de bencilo (4,6 μ l, 0,03 mmoles) y DIPEA (5,6 μ l, 0,032 mmoles) y se agitó durante la noche a ta. La reacción se concentró, se redissolvió en MeOH, a continuación se purificó sobre HPLC preparativa dando el producto intermedio deseado. El producto intermedio se disolvió en EtOH (1,0 ml) y 1,0 M de hidróxido sódico en agua (0,1 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con ácido acético, se añadió MeOH (1 ml) y la disolución se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (2,5 mg). MF = $C_{18}H_{15}ClFN_5O_4$; CL-EM calculada para $C_{18}H_{16}ClFN_5O_4 (M+H)^+$: m/z = 419,9.

55 **Ejemplo 37: N-(3-Cianofenil)-N'-hidroxi-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



Etapa A: N-(3-Cianofenil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

5



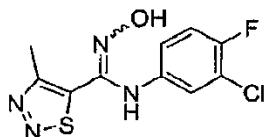
Se disolvió ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (200 mg, 1,6 mmoles) y hexafluorofosfato de bromo-tris(pirrolidino)fosfonio en una mezcla 1/1 de DMF/DCM. A la mezcla se añadió DMAP (120 mg, 0,95 mmoles) y 3-amino-benzonitrilo (184 mg, 1,6 moles), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió con cloroformo y se cargó sobre un cartucho ISCO de sílice de 40 g eluyendo con 25 %- 50 % de EtOAc/hexano para proporcionar un polvo blanco (25 mg). MF = $C_{11}H_8N_4O_2$; CL-EM calculada para $C_{11}H_9N_4O_2 (M+H)^+$: m/z = 229,1.

15 *Etapa B: N-(3-Cianofenil)-N'-hidroxi-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

Se suspendió *N*-(3-cianofenil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (25 mg, 0,11 mmoles) en benceno (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió pentacloruro de fósforo (25 mg, 0,12 mmoles) y la disolución se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, la reacción se evaporó a sequedad. El bruto se disolvió en EtOH (1,6 ml) y se añadió hidroxilamina (200 μ l, 3 mmoles, 50 % de disolución en agua) a la reacción. El bruto se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el producto deseado (2,9 mg). MF = $C_{11}H_9N_5O_2$; CL-EM calculada para $C_{11}H_{10}N_5O_2 (M+H)^+$: m/z = 244,1.

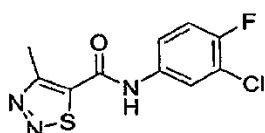
25 **Ejemplo 38: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-metil-1,2,3-*tiadiazol*-5-carboximidamida**

30



Etapa A: (3-Cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

35



40 Se suspendió ácido 4-metil-1,2,3-oxadiazol-5-carboxílico (39,6 mg, 0,275 mmoles) en DCM (2,0 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de bromo-tris(pirrolidino)fosfonio (128 mg, 0,27 mmoles) y DIPEA (96 μ l, 0,55 mmoles) y se premezclaron durante 5 minutos. Se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (40 mg, 0,27 mmoles). La disolución se agitó durante 3 h, a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice, (Hex/EA) - eluyendo a ~60 % de AE en hexano para proporcionar el producto deseado (44 mg). MF = $C_{10}H_7ClFN_3OS$; CL-EM calculada para $C_{10}H_8ClFN_3OS (M+H)^+$: m/z = 272,0.

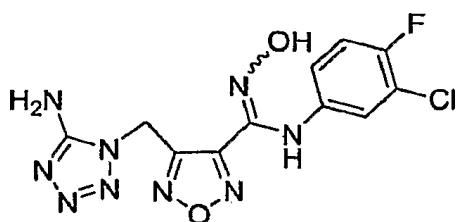
55

Etapa B: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-metil-1,2,3-oxadiazol-5-carboximidamida

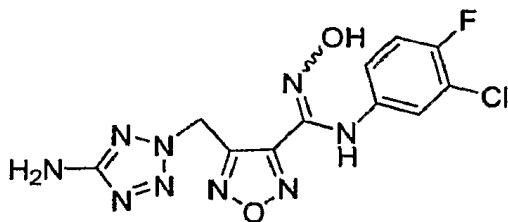
50 Se disolvió (3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]oxadiazol-5-carboxílico (44 mg, 0,164 mmoles) en tolueno (1 ml). Se añadió pentacloruro de fósforo (41 mg, 0,20 mmoles) y el vial se cerró y se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el material en bruto se redisolvió en EtOH (1,0 ml). Se añadió hidroxilamina 15,1 M de en agua (108 μ l) y la disolución se mezcló durante 0,5 h. El compuesto se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el producto deseado (18 mg). MF = $C_{10}H_8ClFN_4OS$; CL-EM calculada para $C_{10}H_9ClFN_4OS (M+H)^+$: m/z = 287,0.

60

65



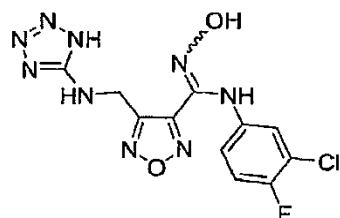
5 Ej. 39



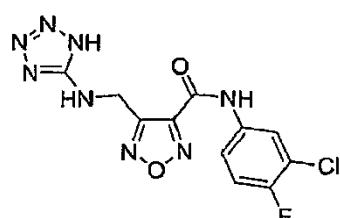
10 Ej. 40

15 Se disolvió metanosulfonato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil (45 mg, 0,012 mmoles) en ACN anhídrico (100 μ l), seguido por la adición de DIPEA (100 μ l, 0,6 mmoles) y 1H-tetrazol-5-amina (15 mg, 0,017 mmoles). La reacción se agitó y se calentó a 40 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando la forma protegida con hidroxiamidina de los isómeros A y B. Los isómeros separados se evaporaron cada uno a sequedad y se redispersaron en EtOH (500 μ l) e hidróxido sódico 2 M en agua (0,1 ml). Las reacciones se agitaron a tasa durante 2 h. Las reacciones se inactivaron con ácido acético, se diluyeron con MeOH y cada se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar los productos deseados **A** y **B** como polvos blancos puros (**A**, 18 mg, 44 %; MF = $C_{11}H_9ClFN_9O_2$; CL-EM calculada para $C_{11}H_9ClFN_9O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 354,2; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,70 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,89 (bs, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,71 (s, 2H); **B**, 25 mg, 61 %, MF = $C_{11}H_9ClFN_9O_2$; CL-EM calculada para $C_{11}H_9ClFN_9O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 354,2; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,61 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,1 (bs, 2H), 6,07 (s, 2H)).

25 Ejemplo 41: **N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(1H-tetrazol-5-ilamino)methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



30 Etapa A: *N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[(1H-tetrazol-5-ilamino)methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



35 A una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-formil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (4,5 g, 17 mmoles) en THF (75 ml) se añadió 5-aminotetrazol (4,26 g, 50,1 mmoles), sulfato de sodio (1,0 g, 8,0 mmoles) y ácido acético (50 μ l, 0,80 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 36 h, y a continuación se añadieron 20 ml de THF adicionales, seguido de tetrahidroborato de sodio (947 mg, 25 mmoles). Despues de agitar durante 3 h, se añadió tetrahidroborato de litio (545 mg, 25,0 moles) a la disolución de reacción y se agitó durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con disolución 1 N de NaOH. La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl 6 N a pH 1. Un sólido blanco se separó por precipitación de la disolución y se filtró para proporcionar el producto deseado (4,82 g, 85 %). CL-EM para $C_{11}H_9ClFN_8O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 339,0.

40 Etapa B: *N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-tetrazol-5-il)amino]-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida* y *N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(2-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*

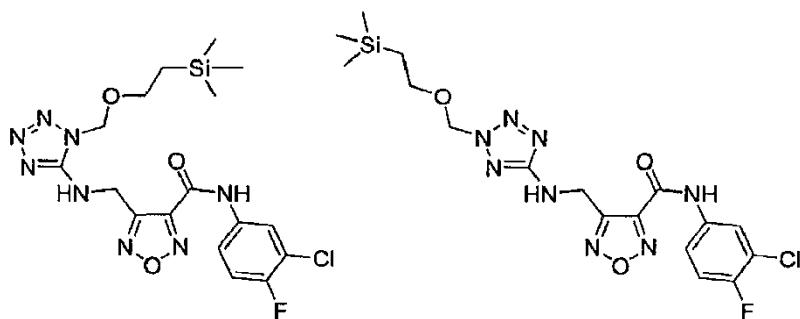
45

50

55

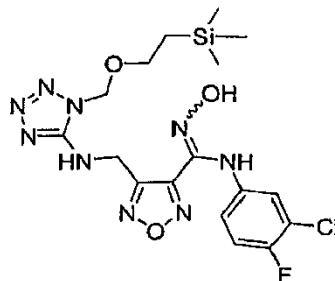
60

65



A una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(1*H*-tetrazol-5-ilamino)metil]-1,2,5-oxa-diazol-3-carboxamida (130 mg, 0,38 mmoles) en DCM (4,0 ml) se añadió TEA (134 μ l, 0,96 mmoles) y cloruro de $[\beta$ -(trimetilsilil)etoxi]metilo (143 μ l, 0,806 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La reacción se concentró y a continuación se purificó por cromatografía en sílice (20 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar los productos deseados como aceites incoloros (100 mg, 55 %) y (70 mg, 39 %). CL-EM para $C_{17}H_{23}ClFN_8O_3Si$ ($M+H$) $^+$: m/z = 469,1.

Etapa C: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1*H*-tetrazol-5-il)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



Se suspendió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1*H*-tetrazol-5-il)amino]-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (96 mg, 0,20 mmoles) en benceno (1,0 ml) y piridina (0,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió pentacloruro de fósforo (46,9 mg, 0,225 mmoles) y la disolución se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la reacción se evaporó a sequedad a vacío. La reacción se disolvió en EtOH (2,6 ml) y se añadió hidroxilamina (300 μ l, 5 mmoles, 50 % de disolución en agua) a la reacción. Despues de agitar durante 1 h, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (32 mg, 32 %). CL-EM $C_{17}H_{24}ClFN_9O_3Si$ ($M+H$) $^+$: m/z = 484,144.

Etapa D: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(1*H*-tetrazol-5-ilamino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

A una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (10,2 mg, 0,021 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La disolución de reacción se agitó a t a durante 2 h. La disolución de reacción se concentró a vacío y se purificó por CL-EM para proporcionar el producto deseado como un polvo blanco (5,2 mg, 70 %). CL-EM para $C_{11}H_{10}ClFN_9O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 354,1.

Otros compuestos de ejemplo de la invención se proporcionan en la Tabla 2.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 2

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
42		394,1	Ej. 4	A	2 TFA	Bis(trifluoroacetato) de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)aminometyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
43		399,2	Ej. 4	A	2 TFA	Bis(trifluoroacetato) de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(2-morfolin-4-iletil)aminometyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
44		420,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato del ácido {4-[(4-[(E)2-[(3-chloro-4-fluorofenil)aminomethyl]-(3-chloroimino)methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-iletil)aminomethyl]-(3-chloroimino)methyl}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida acético
45		370,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(4-hidroxipiperidin-1-iletil)-aminomethyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
46		399,2	Ej. 4	A	2 TFA	Bis(trifluoroacetato) de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-iletil)-aminomethyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
47		406,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-carboximidato-1,2,5-oxadiazol-3-
48		330,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{[(2-hidroxietil)-aminometil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
49		391,2	Ej. 4	A	2 TFA	Bis(trifluoroacetato) de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{[(2-piridin-4-ilietil)-aminometil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
50		370,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-aminometil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
51		383,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{[(1,3-tiazol-2-ilmetil)-aminometil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
52		455,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de 4-{[(4-(aminosulfonil)bencilaminometil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
53		358,2	Ej. 3	A	Base libre	Dimetilcarbamato de {4-[(E/Z)-{[3-cloro-4-fluorofenil]amino}(hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-yl}metilo
54		442,2	Ej. 2	A	Base libre	4-[(4-(amino-sulfonil)fenoxymetil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
55		441,2	Ej. 2	A	Base libre	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-hidroxi-4-[(4-(methylsulfoni)fenoxymetil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
56		337,2	Ej. 39 y 40	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-hidroxi-4-(1H-imidazol-1-ylmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
57		338,2	Ej. 39 y 40	A	Base libre	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
58		469,2	Ej. 4	A	TFA	Trifluoroacetato de 4-[(2Z)-[3-chloro-4-(aminosulfonyl)fenil]amino]methyl-1-N-(3-chloro-4-fluorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
59		339,2	Ej. 39 y 40	A	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(2H-tetrazo-1-2-ilmetyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
60		339,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(1H-tetrazo-1-ilmetyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
61		400,2	Ej. 3	A	Base libre	Morfolin-4-carboxilato de {4-[(E/Z)-[3-chloro-4-fluorofenil]-amino]methyl}1,2,5-oxadiazol-3-ilmetyl
62		420,2	Ej. 2	A	Base libre	2-[{4-[(E/Z)-[3-chloro-4-fluorofenil]amino]methyl}-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetyl]fenil]acetamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
63		286,2	Ej. 33, Etapa B	A	TFA	Trifluoroacetato de 4-(aminometil)-N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
64		370,1	Ej. 39 y 40	A	Base libre	4-[(5-amino-1H-tetrazol-1-il)metil]-N-(3-(trifluorometil)fenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
65		429,2	Ej. 39 y 40	A	Base libre	4-[(5-bencil-1H-tetrazol-1-il)metil]-N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
66		429,2	Ej. 39 y 40	A	Base libre	4-[(5-bencil-2H-tetrazol-2-il)metil]-N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
67		397,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	Ácido [2-({4-[(E)-[3-chloro-4-fluorofenil]amino]2H-tetrazol-5-il}metil)-2H-tetrazol-5-il]acético

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
68		296,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-(ciano-metil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
69		356,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
70		357,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-[(2-(dimetilamino)etil)-amino]- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
71		413,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-[(3-morfolin-4-il)amino]- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(3-morfolin-4-il)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
72		416,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(5-piridin-4-il-2H-tetrazol-2-il)-metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
73		471,2	Ej. 4	B	Base libre	4-[(4-(aminosulfonil)benzilamino)-metil]- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
74		355,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -[3-(trifluoromethyl)fenil]- <i>N'</i> -hidroxi-4-(1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
75		355,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -[3-(trifluoromethyl)fenil]- <i>N'</i> -hidroxi-4-(2 <i>H</i> -tetrazol-2-il)metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
76		415,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -[3-(trifluoromethyl)fenil]- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(2-morfolin-4-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
77		377,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(1 <i>H</i> -imidazol-3-il-metil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
78		383,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(2 <i>H</i> -pirrolidin-1-il)metil]amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
79		380,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
80		397,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(2-(2-oxopirrolidin-1-il)metil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
81		353,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	N-(3-hidro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(5-metil-1H-tetrazol-1-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
82		353,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
83		441,2	Ej. 33	B	Base libre	N-(4-{(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]acetamida}
84		385,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(5-(metiltio)-2H-tetrazol-2-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
85		385,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
86		415,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(5-fenil-1H-tetrazol-1-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
87		415,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- <i>N'</i> -hydroxi-4-((5-phenyl-2H-tetrazol-1-yl)methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
88		499,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- <i>N'</i> -hydroxi-4-((5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-tetrazol-1-yl)methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
89		416,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- <i>N'</i> -hydroxi-4-((5-pyridin-3-yl-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
90		408,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- <i>N'</i> -hydroxi-4-((5-pyridin-1-yl-2H-tetrazol-1-yl)methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
91		499,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- <i>N'</i> -hydroxi-4-((5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-tetrazol-1-yl)methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

Ej. n°	Estructura	EM (MHz)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
92		416,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(5-piridin-2-yl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
93		408,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(5-piridin-1-yl)-1H-tetrazol-1-yl]methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
94		433,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(5-(4-fluorofenil)-1H-tetrazol-1-yl)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
95		410,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-tetrazol-1-yl)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
96		433,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(5-(4-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-yl)methyl]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
97		494,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-((5-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
98		484,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-((5-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
99		494,2	Ej. 39 y 40	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-((5-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
100		427,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-((5-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
101		411,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-((5-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-2H-tetrazol-2-yl)methyl)-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
102		427,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(1,1-dimethyl-2-morfolin-4-iletil)amino]jmetil-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
103		398,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(2-piperazin-1-iletil)amino]jmetil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
104		397,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(1-ethylpirrolidin-2-iletil)amino]jmetil-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
105		371,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(1-ethylamino)jmetil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
106		427,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(2-ethyl-2-morfolin-4-iletil)amino]jmetil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
107		425,1	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(2-metil-2-piperidin-1-iletil)amino]jmetil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
108		383,1	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-[(piperidin-2-iletil)amino]jmetil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Mef. pur.	Sal	Nombre
109		447,1	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)-4-((2-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)ethyl)amino)-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
110		369,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-4-((2-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)ethyl)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
111		369,2	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-4-((2-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)ethyl)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
112		355,1	Ej. 33	B	Base libre	<i>N</i> -(4-((2-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)ethyl)amino)-N'-methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-2-methylpropanamida
113		369,1	Ej. 33	B	Base libre	<i>N</i> -(4-((2-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)ethyl)amino)-N'-methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-2-dimethylpropanamida
114		403,1	Ej. 33	B	Base libre	<i>N</i> -(4-((2-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-yl)ethyl)amino)-N'-methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-2-phenylacetamida

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
115		417,1	Ej. 33	B	Base libre	<i>N</i> -(4-[(E/Z)-[3-chloro-4-fluoro-1-hydroxymethyl]methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-yl)- <i>N</i> -phenylpropanamide
116		396,0	Ej. 33	B	Base libre	<i>N</i> -(4-[(E/Z)-[3-chloro-4-fluoro-1-hydroxymethyl]methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-yl)- <i>N</i> -phenylpropanamide
117		381,1	Ej. 33	B	Base libre	<i>N</i> -(4-[(E/Z)-[3-chloro-4-fluoro-1-hydroxymethyl]methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-yl)- <i>N</i> -(cyclopentylmethyl)amino-N-phenylpentanocarboxamide
118		363,0	Ej. 35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> -(methylsulfonyl)amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
119		418,1	Ej. 34	B	Base libre	4-(([(benzylamino)-carbonyl]amino)methyl)- <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> -(benzyl)amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
120		432,1	Ej. 34	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> -(2-phenyl-2-hydroxyethyl)amino-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
121		370,1	Ej. 34	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-carboximidamida
122		398,1	Ej. 34	B	Base libre	<i>N</i> -(4-[(E/Z)-[3-cloro-4-hydroxiimino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-morpholin-4-carboxamida
123		356,1	Ej. 34	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(dimethylamino)carbonyl]amino]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboxymidamida
124		327,1	Ej. 33	B	Base libre	<i>N</i> -(4-[(E/Z)-[3-cloro-4-fluorofenil]amino]-(hidroxiimino)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-acetamida
125		343,0	Ej. 36	B	Base libre	<i>(</i> {4-[(E/Z)-[3-cloro-4-fluorofenil]amino]-(hidroxiimino)metil}-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-metil)carbamato de metilo
126		385,1	Ej. 36	B	Base libre	<i>(</i> {4-[(E/Z)-[3-cloro-4-fluorofenil]amino]-(hidroxiimino)metil}-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-metil)carbamato de isobutilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
127		419,1	Ej. 36	B	Base libre	(4-((E/Z)-[3-chloro-4-fluoro-phenyl]amino)hydroxymethyl)carbamato de benzilo
128		377,0	Ej. 35	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-((4-((E)-4-fluoro-3-(3-chloro-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)amino)hydroxymethyl)carbamato de benzilo
129		503,0	Ej. 35	B	Base libre	N-(5-((4-((E)-4-fluoro-3-(3-chloro-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)amino)hydroxymethyl)carbamato de benzilo)-4-((4-((E)-4-fluoro-3-(3-chloro-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)amino)hydroxymethyl)carbamato de benzilo
130		579,0	Ej. 35	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-((4-((E)-4-fluoro-3-(3-chloro-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)amino)hydroxymethyl)carbamato de benzilo
131		429,0	Ej. 35	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-((4-((E)-4-fluoro-3-(3-chloro-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methyl)amino)hydroxymethyl)carbamato de benzilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

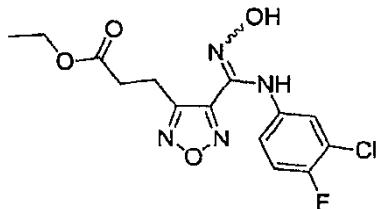
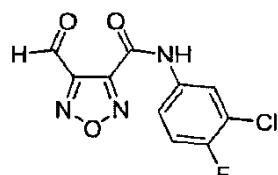
Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Mat. pur.	Sal	Nombre
132		460,0	Ej. 35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-((2,4-dimethyl-1,3-tiazol-5-ylsulfonyl)- <i>N</i> '-aminomethyl)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
133		444,0	Ej. 35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-((3,5-dimethylsulfonyl)-methyl)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
134		457,1	Ej. 35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-yl)-sulfonil)- <i>N</i> '-aminomethyl-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
135		443,1	Ej. 35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-yl)-sulfonil)- <i>N</i> '-aminomethyl-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
136		391,1	Ej. 35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-((propilsulfonil)-methyl)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
137		389,0	Ej. 35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-fenil)-4-((ciclo-propilsulfonil)-methyl)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
138		382,0	Ej. 4	B	Base libre	<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-((3-metilisotiazol-5-yl)amino)metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

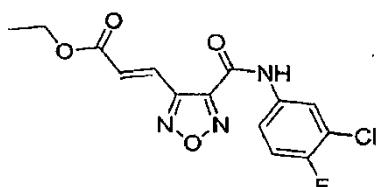
65

Ejemplo 139: 3-(4-(N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxicarbamimidoil)-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo

Etapa 1: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-formil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

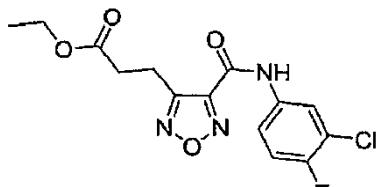
Una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (8,50 g, 31,3 mmoles) y peryodinano de Dess-Martin (14,6 g, 34,4 mmoles) en DCM (400 ml) se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el producto deseado (7,50 g, 89 %). CL-EM para $C_{10}H_6ClF_3O_3(M+H)^+$: m/z = 270,0.

Etapa 2: (2E)-3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acrilato de etilo



A una disolución de bromuro de (carbetoximetil)trifenilfosfonio (3,14 g, 7,32 mmoles) en tolueno (37 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (723 mg, 7,52 mmoles) a ta bajo una atmósfera de nitrógeno. Despues de agitar durante 30 min, una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-formil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (811 mg, 3,01 mmoles) en THF (10 ml) se canuló en el matraz de reacción. La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 3 h, a continuación se enfrió a ta durante la noche. La reacción se inactivó con una disolución de HCl 1 N, a continuación la disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (30 % de acetato de etilo/ hexano) dando el producto deseado como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 1,33 (m, 3H); CL-EM para $C_{14}H_{12}ClF_3O_4(M+H)^+$: m/z=340.

Etapa 3: 3-(4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo



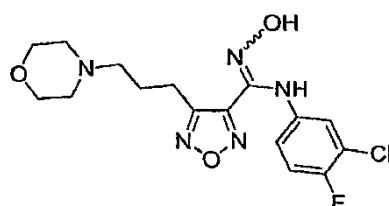
A una disolución de (2E)-3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acrilato de etilo (0,86 g, 0,0025 moles) en acetato de etilo (10 ml, 0,1 moles) se añadió paladio (600 mg, 0,006 moles). La mezcla se agitó a ta bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La disolución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado como un sólido blanco (609 mg, 70 %). CL-EM para $C_{14}H_{14}ClF_3O_4(M+H)^+$: m/z = 342,1.

Etapa 4: 3-4-[(Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-ilpropanoato de etilo

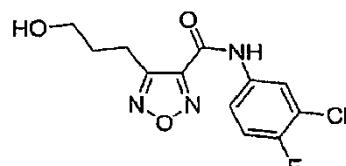
65 Se suspendió 3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-propanoato de etilo (27 mg, 0,079

5 mmoles) en benceno (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió pentacloruro de fósforo (18,0 mg, 0,086 mmoles) y la disolución se calentó a reflujo durante 2,5 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOH (1,0 ml) y se añadió hidroxilamina (100 μ l, 2 mmoles) (50 % de disolución en agua) a la reacción. Despues de agitar 1 h, la disolución se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado (8,5 mg, 30 %). RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,03 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CL-EM para C₁₄H₁₅ClFN₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 357,1.

10 **Ejemplo 140: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

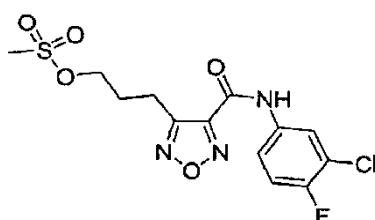


20 *Etapa 1: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-hidroxipropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



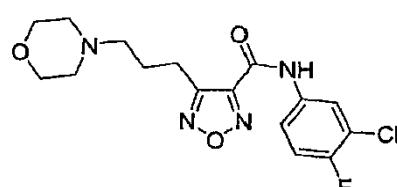
30 A una disolución de 3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (97,5 mg, 0,285 mmoles) en THF (1,2 ml) se añadió tetrahidroborato de litio (14,3 mg, 0,656 mmoles) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución de reacción se dejó calentar a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (60 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto. CL-EM para C₁₂H₁₂ClFN₃O₃ (M+H)⁺; m/z = 300,1.

35 *Etapa 2: Metanosulfonato de 3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propilo*



45 Se disolvió N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-hidroxipropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (60 mg, 0,20 mmoles) en DCM anhidro (2 ml), seguido por la adición de TEA (57 μ l, 0,41 mmoles). La reacción se agitó y se enfrió a 0 °C, y a continuación se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (29 μ l, 0,37 mmoles). La reacción se inactivó con agua y se diluyó con DCM. La disolución orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 %-70 % de EtOAc/hexano) dando el producto deseado (19 mg). CL-EM para C₁₃H₁₄ClFN₃O₅S (M+H)⁺: m/z = 378.

55 *Etapa 3: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida*



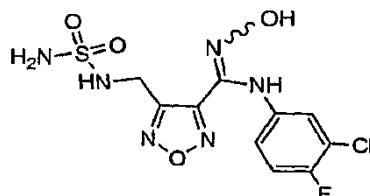
65 Se disolvió metanosulfonato de 3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propilo (19 mg, 0,051 mmoles) en ACN anhidro (100 μ l,), seguido por la adición de DIPEA (44 μ l, 0,26 mmoles) y morfolina (6,7 μ l, 76,8 μ mol). La reacción se agitó y se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se concentró y se purificó con cromatografía en gel de sílice (60-100 % de acetato de etilo/hex) dando el producto deseado (10 mg, 54 %). CL-EM

para $C_{16}H_{19}ClFN_4O_3 (M+H)^+$: m/z = 369,1.

Etapa 4: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

Se suspendió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (10,0 mg, 27,1 μ mol) en benceno (0,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió pentacloruro de fósforo (6,2 mg, 29,8 μ mol) y la disolución se calentó a reflujo durante 2,5 h. A continuación, la reacción se evaporó a sequedad a vacío. La reacción se disolvió en EtOH (0,3 ml) y se añadió hidroxilamina (40 μ l, 0,7 mmoles) (50 % de disolución en agua) a la reacción. Despues de agitar durante 1 h, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto (5,2 mg, 50 %). CL-EM para $C_{16}H_{20}ClFN_5O_3 (M+H)^+$: m/z = 384,1.

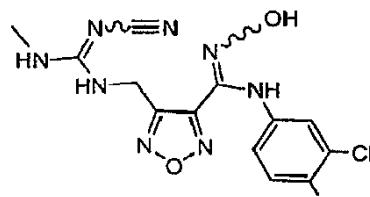
Ejemplo 143: Trifluoroacetato de 4-[(aminosulfonil)amino]metil-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



Se disolvió trifluoroacetato de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,07 mmoles) y sulfamida (20 mg, 0,2 mmoles) en piridina (1,0 ml) y se calentó a 120 °C durante 3 min en un microondas. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N) y la disolución se agitó durante 30 minutos. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (17 mg, 50 %). MF = $C_{10}H_{10}ClFN_6O_4S$; CL-EM calculada para $C_{10}H_{11}ClFN_6O_4S (M+H)^+$: m/z = 364,9. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,02 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 4,50 (s, 2H).

30

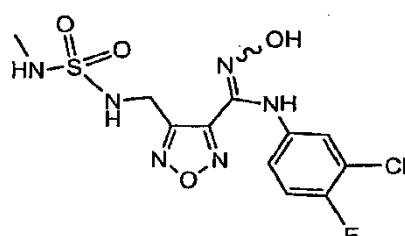
Ejemplo 144: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[(E/Z)-(cianoimino)(metilamino)metil]-aminometil-*N'*-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



Se disolvió trifluoroacetato de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (50 mg, 0,1 mmoles) en THF (3,0 ml). Se añadieron cianocarbonimidato de difenilo (33,6 mg, 0,141 mmoles) y TEA (49 μ l, 0,35 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añadió una disolución de metilamina en THF (0,6 ml, 2,0 M) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. Se añadió 1,0 M de hidróxido sódico en agua (1,7 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. La acidificación con ácido acético y purificación por CL preparativa-EM a pH 10 dieron el producto deseado como un polvo blanco (27 mg, 63 %). MF = $C_{13}H_{12}ClFN_8O_2$; CL-EM calculada para $C_{13}H_{13}ClFN_8O_2 (M+H)^+$: m/z = 367,0. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,01 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

50

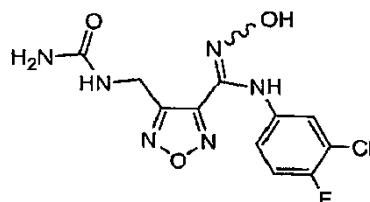
Ejemplo 145: Trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[(metilamino)sulfonil]aminometil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



Se disolvieron sulfamida (32 mg, 0,33 mmoles) y metilamina (15 μ l, 0,33 mmoles) en piridina (1,0 ml). La disolución se calentó a 120 °C durante 5 minutos en un microondas. A continuación se añadió trifluoroacetato de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (32 mg, 0,075 mmoles) y la disolución se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (1 ml, 1 N) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La acidificación con ácido acético y la purificación

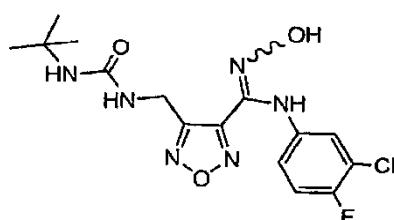
por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (2,3 mg, 7 %). MF = $C_{11}H_{12}ClFN_6O_4S$; CL-EM calculada para $C_{11}H_{13}ClFN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 378,9.

5 **Ejemplo 146: Trifluoroacetato de 4-[(aminocarbonil)amino]metil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



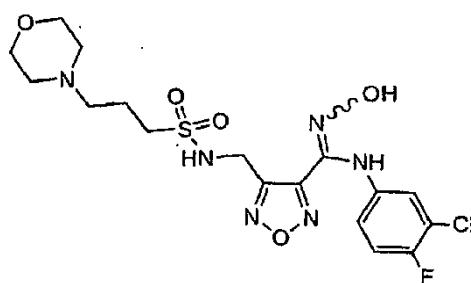
15 Se agitó trifluoroacetato de 4-[(terc-butilamino)carbonil]aminometil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (10 mg, 0,02 mmoles) en TFA (2,0 ml) durante 2 h. La reacción se calentó suavemente con pistola de calor. La evaporación y purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (8 mg, 70 %). MF = $C_{11}H_{10}ClFN_6O_3$; CL-EM calculada para $C_{11}H_{11}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 329,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,01 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,59 (s, 2H).

20 **Ejemplo 147: Trifluoroacetato de 4-[(terc-butilamino)carbonil]aminometil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

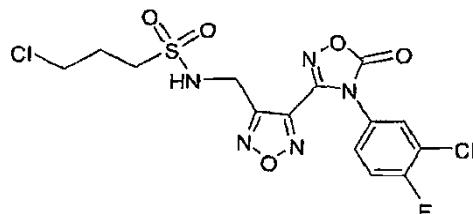


30 Se disolvieron trifluoroacetato de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (15 mg, 0,035 mmoles) y TEA (15 μ l, 0,10 mmoles) en DCM (0,5 ml) y a continuación se añadió 2-isocianato-2-metilpropano (24 μ l, 0,21 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,50 ml, 1,0 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (12 mg, 68 %). MF = $C_{15}H_{18}ClFN_6O_3$; CL-EM calculada para $C_{15}H_{19}ClFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 385,0.

40 **Ejemplo 148: Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonil]-aminometil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



55 *Etapa A: 3-Cloro-N-(4-[3-cloro-4-fluorofenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il)propano-1-sulfonamida*



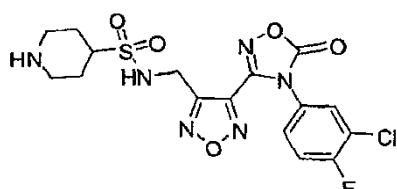
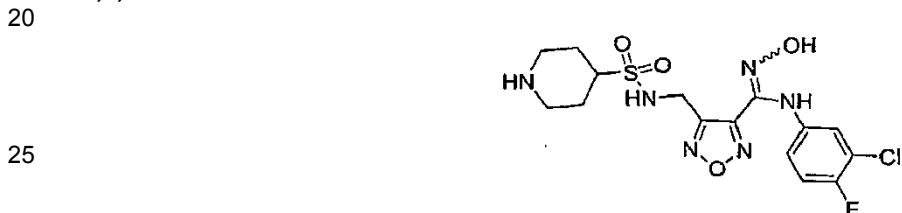
65 A una disolución de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (100

mg, 0,32 moles) en DCM (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió DIPEA (168 μ l, 0,96 mmoles) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (117 μ l, 0,66 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 5 min. La reacción se inactivó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa dando el producto deseado (38 mg, 20 %). RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 4,8 (d, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,3 (m, 2H). MF = C₁₄H₁₂Cl₂FN₅O₅S; CL-EM calculada para C₁₄H₁₃Cl₂FN₅O₅S (M+H)⁺: m/z = 452,2.

5 *Etapa B: Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfoni]aminometil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

- 10 Una disolución de 3-cloro-N-(4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetil)propano-1-sulfonamida (8,20 mg, 0,018 mmoles) y morfolina (500 μ l, 5,7 mmoles) se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa-EM usando tampón a pH 2. Los disolventes se evaporaron a vacío y el producto se trató con una disolución de hidróxido sódico en agua (500 μ l, 1 N) y etanol (500 μ l) a 25 °C durante 20 min. La reacción se neutralizó con ácido acético y se purificó sobre CL preparativa-EM usando 15 tampón a pH 2 dando el producto deseado (2 mg, 23,1 %). MF = C₁₇H₂₂ClFN₆O₅S; CL-EM calculada para C₁₇H₂₃ClFN₆O₅S (M+H)⁺: m/z = 477,1.

20 **Ejemplo 149: Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(piperidin-4-ilsulfonil)amino]-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

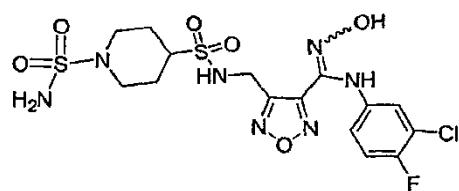


- 40 Se agitó una disolución de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (100 mg, 0,32 mmoles), DIPEA (170 μ l, 0,96 mmoles), 4-(cloro-sulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 0,96 mmoles) en DCM (2 ml) a 25 °C durante 15 min. El bruto se inactivó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM usando tampón a pH 2. El producto protegido con Cbz puro se trató con una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (2,0 ml, 4 N) durante 20 minutos. La reacción se inactivó con MeOH y se purificó por CL-EM usando 45 tampón a pH 2 dando el producto deseado (38 mg, 20 %). MF = C₁₆H₁₆ClFN₆O₅S; CL-EM calculada para C₁₆H₁₇ClFN₆O₅S (M+H)⁺: m/z = 459,0.

50 *Etapa B: Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(piperidin-4-ilsulfonil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

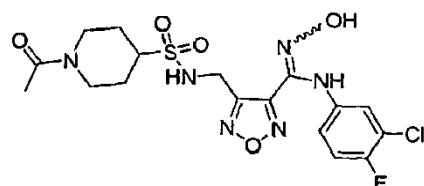
- 55 A una disolución de N-(4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetil)piperidin-4-sulfonamida (7 mg, 0,015 mmoles) en EtOH (500 μ l) se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (500 μ l, 1 N) y se agitó a 25 °C durante 20 min. La reacción se neutralizó con ácido acético y se diluyó con MeOH y se purificó sobre CL preparativa-EM usando tampón a pH 2 dando el producto deseado (2,8 mg, 42 %). MF = C₁₅H₁₉ClFN₆O₄S; CL-EM calculada para C₁₅H₁₉ClFN₆O₄S (M+H)⁺: m/z = 433,1.

60 **Ejemplo 150: Trifluoroacetato de 4-[(1-(aminosulfonil)piperidin-4-il)sulfonilamino]metil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



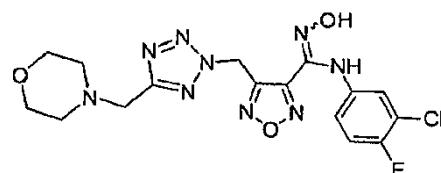
Una disolución de *N*-(4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetil)piperidin-4-sulfonamida (15 mg, 0,033 mmoles) y sulfamida (9,4 mg, 0,098 mmoles) en piridina (1 ml) se calentó a 130 °C durante 3 min en un microondas. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado (8,2 mg, 49 %). MF = $C_{15}H_{19}ClFN_7O_6S_2(M+H)^+$; CL-EM calculada para $C_{15}H_{20}ClFN_7O_6S_2(M+H)^+$; m/z = 512,1

Ejemplo 151: Trifluoroacetato de 4-[(1-acetilpiperidin-4-il)sulfonil]aminometil-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



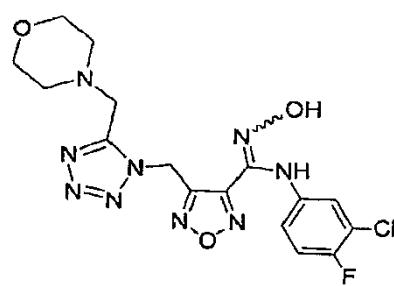
Una disolución de *N*-(4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetil)piperidin-4-sulfonamida (23 mg, 0,050 mmoles) y anhídrido acético (500 μ l, 5,30 mmoles) en piridina (1 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N) y se agitó durante otros 30 min. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (23 mg, 96 %). MF = $C_{17}H_{20}ClFN_6O_5S$; CL-EM calculada para $C_{17}H_{21}ClFN_6O_5S(M+H)^+$; m/z = 475,1.

Ejemplo 152: Trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-2-il]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

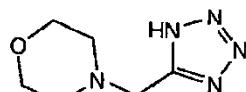


y

Ejemplo 153: Trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-tetrazol-1-il]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



Etapa A: 4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)morfolina:



Una disolución de 5-(clorometil)-1H-tetrazol (260 mg, 2,2 mmoles) en morfolina (1,5 ml, 17,2 mmoles) se agitó a 25 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción en bruto se purificó por CL preparativa-EM usando tampón a pH 2 dando el producto deseado (300 mg, 82 %). MF = $C_6H_{11}N_5O$; CL-EM calculada para $C_6H_{12}N_5O(M+H)^+$; m/z = 170,1.

*Etapa B: Trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-2-il]-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida y trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-tetrazol-1-il]metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

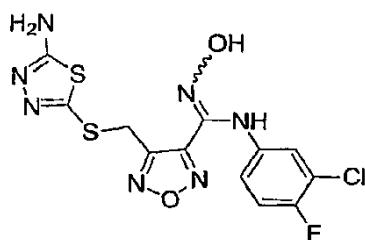
Se disolvió metanosulfonato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-

5 ilmetilo (81 mg, 0,21 mmoles) en ACN anhídrico (500 µl), seguido por la adición de DIPEA (0,18 ml, 1,0 mmoles) y 4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)morfolina (110 mg, 0,62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 45 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando dos isómeros. Los isómeros purificados se concentraron a sequedad, se redissolvieron en EtOH (1,0 ml) y se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N). Las reacciones se agitaron durante 20 minutos. Las reacciones se inactivaron con ácido acético, se diluyeron con MeOH y se purificaron por CL preparativa-EM dando los dos isómeros (2,2 mg, 2,4 %) y (3,2 mg, 3,5 %).

10 **Ejemplo 152:** RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,4 (s, 2H), 3,6 (bs, 8H). MF = $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFN}_9\text{O}_3$; CL-EM calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFN}_9\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 438,1

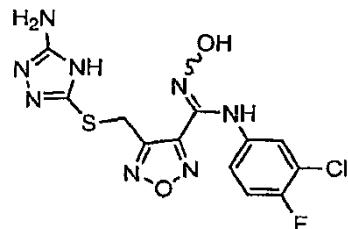
15 **Ejemplo 153:** RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,5 (1H, s), 9,0 (1H, s), 7,2 (1H, t), 7,0 (1H, d), 6,8 (1H, d), 6,15 (2H, s), 3,6 (8H, bs). MF = $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFN}_9\text{O}_3$; CL-EM calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFN}_9\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 438,1

20 **Ejemplo 154: Trifluoroacetato de 4-[(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiol]metil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



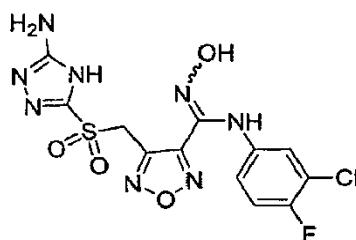
25 Se disolvió metanosulfonato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo (23 mg, 0,059 mmoles) en ACN anhídrico (1,0 ml), seguido por la adición de DIPEA (51 µl, 0,29 mmoles) y 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (24 mg, 0,18 mmoles). La reacción se agitó y se calentó a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM. El producto purificado se evaporó a sequedad, se redissolvió en EtOH (0,5 ml) y se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N). La reacción se agitó durante 20 minutos y se extinguío con ácido acético, se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM usando tampón a pH 2 dando el producto deseado (7,1 mg, 23 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,0 (1H, d), 6,75 (1H, m), 4,6 (s, 2H). MF = $\text{C}_{12}\text{H}_{9}\text{ClFN}_7\text{O}_2\text{S}_2$; CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClFN}_7\text{O}_2\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 402,1

30 **Ejemplo 155: Trifluoroacetato de 4-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiol]metil-N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



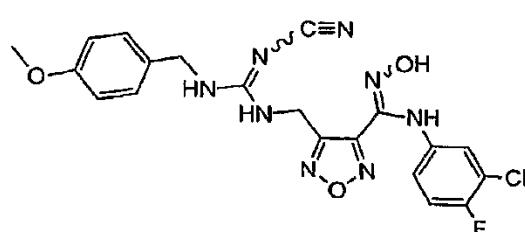
35 Se disolvió metanosulfonato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo (23 mg, 0,059 mmoles) en ACN anhídrico (1,0 ml), seguido por la adición de DIPEA (51 µl, 0,29 mmoles) y 5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (21 mg, 0,18 mmoles). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 45 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM. El producto purificado se evaporó a sequedad, se redissolvió en EtOH (1 ml) y se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N) y se agitó durante 20 minutos. La reacción se inactivó con ácido acético, se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM usando tampón a pH 2 dando el producto deseado (15 mg, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 11,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,6 (s, 2H). MF = $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_8\text{O}_2\text{S}$; CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClFN}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 385,1.

40 **Ejemplo 156: Trifluoroacetato de 4-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil]metil-N-(3-chloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



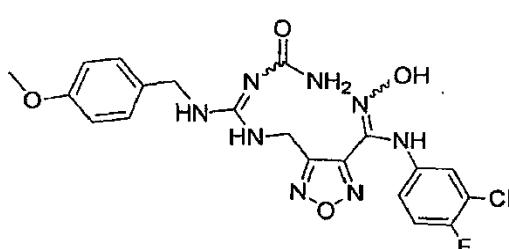
10 Se agitó una disolución de trifluoroacetato de 4-[(5-amino-4h-1,2,4-triazol-3-il)thio]metil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (11 mg, 0,023 mmoles), ácido m-cloroperbenzoico (10 mg, 0,046 mmoles) y 1,4-dioxano (0,5 ml) a 25 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó sobre CL preparativa-EM usando tampón a pH 2 dando el producto deseado (5,8 mg, 48 %). MF = $C_{12}H_9ClFN_8O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 417,1

15 Ejemplo 157: Trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(*E/Z*)-(cianoimino)][(4-metoxibencil)amino]-metilamino)metil]-*N*'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



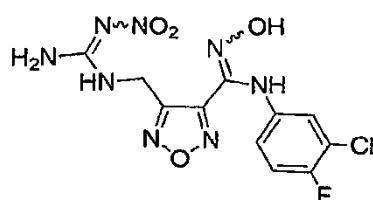
30 En la reacción se disolvió trifluoroacetato de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,07 mmoles) en THF (0,74 ml). Se añadieron cianocarbonimido de difenilo (20 mg, 0,08 mmoles) y TEA (29 μ l, 0,21 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (40 mg, 97 %). MF = $C_{22}H_{19}ClF_4N_8O_5$; CL-EM calculada para $C_{22}H_{20}ClF_4N_8O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 473,1. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

35 Ejemplo 158: Trifluoroacetato de 4-[(*E/Z*)-[(aminocarbonil)imino][(4-metoxibencil)amino]metil]amino)-metil]-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



50 Se disolvió trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(*E/Z*)-(cianoimino)][(4-metoxibencil)amino]metilamino)metil]-*N*'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (20 mg, 0,04 mmoles) en TFA (1,0 ml) y se agitó durante 1 hora a ta. La purificación por CL preparativa-EM dio el producto deseado (12 mg, 50 %). MF = $C_{22}H_{21}ClF_4N_8O_6$; CL-EM calculada para $C_{22}H_{22}ClF_4N_8O_6$ ($M+H$)⁺: m/z = 491,0. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,24 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

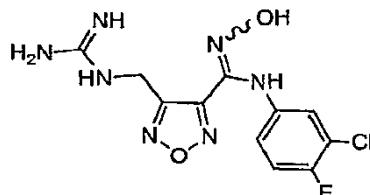
55 Ejemplo 159: Trifluoroacetato de 4-[(*E/Z*)-amino(nitroimino)metil]amino)metil]-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



y

Ejemplo 160: 4-({[Amino(imino)methyl]amino}methyl)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5

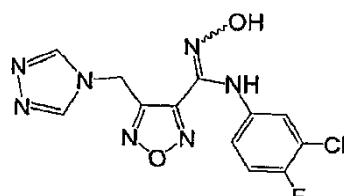


10

15 Se disolvieron trifluoroacetato de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,07 mmoles) y nitroguanidina (50 mg, 0,5 mmoles) en piridina (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 170 °C durante 30 minutos. La piridina se evaporó y se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto de nitroguanilo deseado (3,2 mg, 9 %) y el producto de guanilo (4,7 mg, contaminado con piridina). El material de guanilo se trató con 20 disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron dando la base libre de guanilo deseada (2,3 mg, 10 %). MF = $C_{11}H_{10}ClFN_8O_4$; CL-EM calculada para $C_{11}H_{11}ClFN_8O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 373,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,03 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,77 (s, 2H). MF = $C_{11}H_{11}ClFN_7O_2$; CL-EM calculada para 25 $C_{11}H_{12}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 328,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,04 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,77 (s, 2H).

Ejemplo 161: Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

30



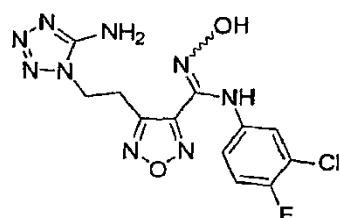
35

40 Una disolución de trifluoroacetato de 3-[4-(aminometil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (14,0 mg, 32,0 mmoles), N'-[(1e)-(dimetilamino)metilen]-N,N-dimetilhidrazonoformamida (6,80 mg, 48,0 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico (550 mg, 3,2 mmoles) en DMF (1 ml) se calentó a 170 °C durante 15 min en el microondas. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1 N) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (1,3 mg, 9 %). MF = $C_{12}H_9ClFN_7O_2$; CL-EM calculada para $C_{12}H_{10}ClFN_7O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 337,9.

45

Ejemplo 162: 4-[2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)ethyl]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

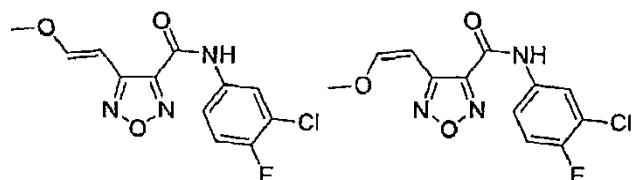
50



55

Etapa A: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[(E)-2-metoxivinil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(Z)-2-metoxivinil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

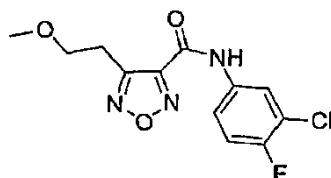
60



65

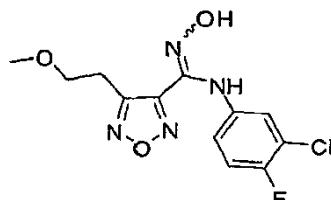
5 A una disolución de cloruro de (metoximetil)(trifenil)fosfonio (23,0 g, 66,0 mmoles) en tolueno (183 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (6,60 g, 0,066 moles) a t a bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se canuló una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-formil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (7,6 g, 28 mmoles) en THF (18 ml) en el matraz de reacción. La disolución resultante se agitó a t a durante 1 h. La reacción se inactivó 10 con HCl 1 N y se diluyó con acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (20 % de acetato de etilo/Hex) dando el producto (2,0 g 24 %, isómero E, 2,6 g, 31 %, isómero Z) como sólidos blancos. Isómero Z: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). MF = $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_3$; CL-EM para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 298,0.

15 *Etapa B: N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



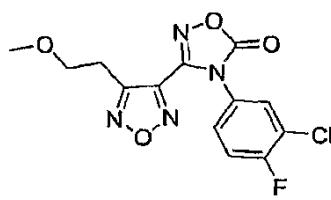
20 Se disolvió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(*E,Z*)-2-metoxivinil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (4,6 g, 15 mmoles) en y se añadió acetato de etilo (77 ml) y 10 % de paladio sobre carbono (0,8 g) al reacción matraz. La mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno de 55 psi durante 4 h. La disolución se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 % de acetato de etilo/hex) dando el producto deseado como un sólido blanco (2,5 g, 54 %). MF = $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}_3$; CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 300,1.

25 *Etapa C: N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-(2-metoxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida



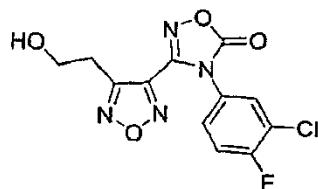
30 Se suspendió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (2,5 g, 8,3 mmoles) en benceno (40 ml), se añadió piridina (2,7 ml) y pentacloruro de fósforo (3,5 g, 17 mmoles) a la disolución. La mezcla 40 se calentó a 60 °C durante 2,5 h. A continuación, la reacción se concentró a sequedad a vacío. El bruto se disolvió en EtOH (50 ml) y se enfrió a 0 °C y se añadió 50 % de hidroxilamina en agua (10 ml) al matraz de reacción hasta que el pH alcanzó 8. La disolución de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se purificaron 45 por cromatografía en gel de sílice (20 %-50 % de acetato de etilo/hex) dando el producto deseado (2,5 g, 95 %) como un sólido amarillo. MF = $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}_3$; CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 315,1.

50 *Etapa D: 4*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(2-metoxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-*i*l]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



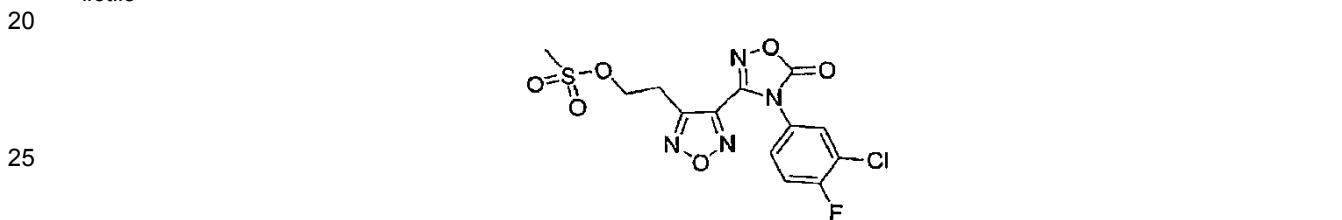
55 Se disolvió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-(2-metoxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (2,5 g, 7,9 mmoles) en THF (44 ml), seguido por la adición de *N,N*-carbonildiimidazol (1,5 g, 9,5 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C 60 durante 1,5 h. La disolución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado (2,7 g, 99 %). MF = $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4\text{O}_4$; CL-EM calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClFN}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 341,0.

65 *Etapa E: 4*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-*i*l]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



10 A una disolución de 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(2-metoxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (2,55 g, 0,00748 moles) en DCM (24 ml) se añadió 1,0 M de tribromuro de boro en DCM (22,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La disolución de reacción se dejó calentar a ta durante 2,5 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado a 0 °C y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez, las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (60 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado como un sólido blanquecino (2,3 g, 96 %). MF = C₁₂H₈CIFN₄O₄; CL-EM calculada para C₁₂H₉CIFN₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 327,0.

15 *Etapa F: Metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo*



30 A una disolución de 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-[4-(2-hidroxietil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (2,50 g, 7,65 mmoles) en DCM (34 ml) se añadió TEA (2,1 ml, 15 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,83 ml, 10,7 mmoles) a ta. Después de agitar durante 30 min, la reacción se inactivó con una disolución 0,1 N de HCl y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20-70 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado como un sólido blanco (2,74 g, 88 %); MF = C₁₃H₁₀CIFN₄O₆S; CL-EM calculada para C₁₃H₁₁CIFN₄O₆S (M+H)⁺: m/z = 405,0.

35 *Etapa G: 4-[2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)etil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

40 Se disolvió metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo (16,0 mg, 0,039 mmoles) en ACN anhídrico (0,6 ml), seguido por la adición de DIPEA (27,5 µl, 0,158 mmoles) y 1H-tetrazol-5-amina (4,0 mg, 0,047 mmoles). La mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h. A continuación, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa dando dos isómeros. El primer pico en eluir (isómero 1) se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se añadió 2,0 N de hidróxido sódico en agua (0,079 ml). Después de agitar durante 0,5 h, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y algunas gotas de ácido acético y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado como un polvo blanco (2,1 mg, 14 %). MF = C₁₂H₁₁CIFN₉O₂; CL-EM calculada para C₁₂H₁₂CIFN₉O₂ (M+H)⁺: m/z = 368,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,72 (m, 1H), 4,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

50 **Ejemplo 163: 4-[2-(5-Amino-2H-tetrazol-2-il)etil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

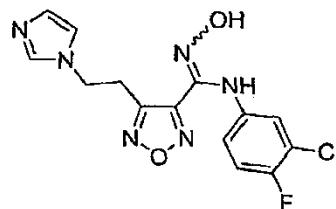


65 Se disolvió metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo (16,0 mg, 0,039 mmoles) en ACN anhídrico (0,6 ml), seguido por la adición de DIPEA (27,5 µl, 0,158 mmoles) y 1H-tetrazol-5-amina (4,0 mg, 0,047 mmoles). La disolución se calentó a 50 °C durante 4 h. A continuación, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa dando dos isómeros. El primer pico en eluir (isómero 1) se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se añadió 2,0 N de hidróxido sódico en agua (0,079 ml). Después

de agitar durante 0,5 h, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y algunas gotas de ácido acético y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado como un polvo blanco (3,8 mg, 26 %). MF = $C_{12}H_{11}ClFN_9O_2$; CL-EM calculada para $C_{12}H_{12}ClFN_9O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 368,1.

5 **Ejemplo 164: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

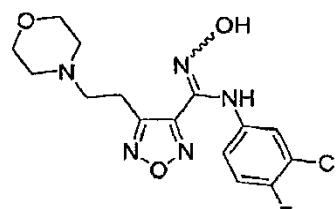
10



15 Se disolvió metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo (9,0 mg, 0,022 mmoles) en ACN anhidro (0,5 ml), seguido por la adición de DIPEA (15,5 μ l, 0,0889 mmoles) e imidazol (3,0 mg, 0,044 mmoles). La disolución de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. A continuación, la disolución de reacción se trató con 2,0 M de hidróxido sódico en agua (0,20 ml). Despues de agitar durante 0,5 h, a la disolución se añadieron algunas gotas de ácido acético y se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado (3,5 mg, 45 %). MF = $C_{14}H_{12}ClFN_6O_2$; CL-EM para $C_{14}H_{13}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 351,1.

20 **Ejemplo 165: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-(2-morfolin-4-iletil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

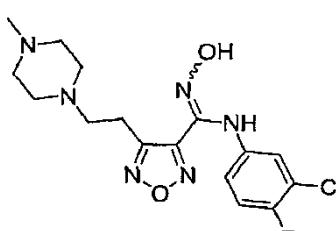
25



30 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y morfolina como materiales de partida. MF = $C_{15}H_{17}ClFN_5O_3$; CL-EM para $C_{15}H_{18}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 370,1.

35 **Ejemplo 166: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

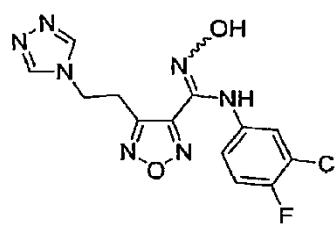
40



45 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y 1-metilpiperazina como materiales de partida. MF = $C_{16}H_{20}ClFN_6O_2$; CL-EM para $C_{16}H_{21}ClFN_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 383,1.

50 **Ejemplo 167: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[2-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

55



60 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y 1*H*-1,2,4-triazol como materiales de

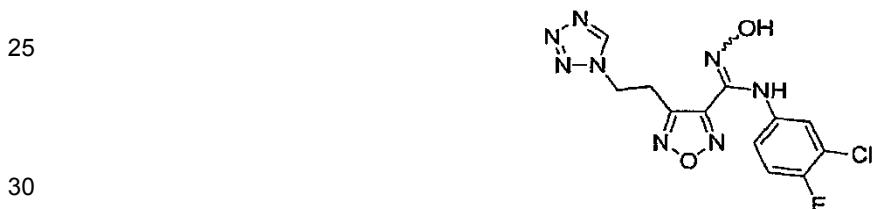
partida. MF = $C_{13}H_{11}ClFN_7O_2$; CL-EM para $C_{13}H_{12}ClFN_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 352,1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,60 (s, 1H), 10,53 (s, 0,1H), 9,14 (s, 0,1H), 8,99 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,52 (s, 0,2H), 7,98 (m, 0,1H), 7,35 (m, 0,2H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,49 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H) 3,34 (t, J = 6,8 Hz, 0,4 H).

5 Ejemplo 168: ***N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y 1*H*-1,2,4-triazol como materiales de partida. MF = $C_{13}H_{11}ClFN_7O_2$; CL-EM para $C_{13}H_{12}ClFN_7O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 352,1.

20 Ejemplo 169: ***N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[2-(1*H*-tetrazol-1-il)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y 1*H*-tetrazol como materiales de partida. MF = $C_{12}H_{10}ClFN_8O_2$; CL-EM para $C_{12}H_{11}ClFN_8O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 353,1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,61 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,39 (s, 0,1H), 9,11 (s, 0,1H), 8,99 (s, 1H), 7,34 (m, 0,2H), 7,17 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,4 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,93 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

35 Ejemplo 170: ***N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[2-(2*H*-tetrazol-2-il)etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



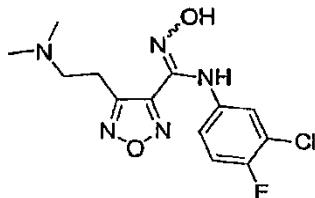
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y 1*H*-tetrazol como materiales de partida. MF = $C_{12}H_{10}ClFN_8O_2$; CL-EM para $C_{12}H_{11}ClFN_8O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 353,1.

50 Ejemplo 171: ***N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-vinil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

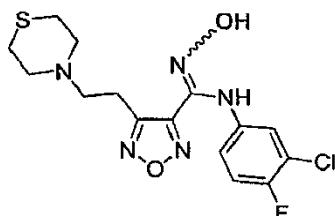


Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y DIPEA como materiales de partida. MF = $C_{11}H_8ClFN_4O_2$; CL-EM para $C_{11}H_9ClFN_4O_2$ ($M+H$) $^+$: m/z = 283,0

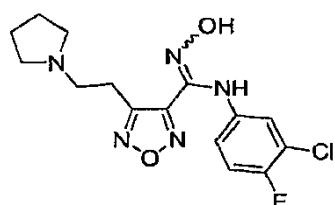
65

Ejemplo 172: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-*N'*-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

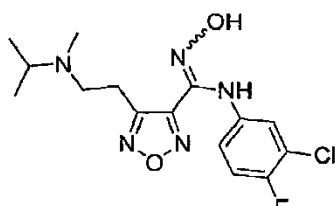
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y dimetilamina como materiales de partida. MF = $C_{13}H_{15}ClFN_5O_2$; CL-EM para $C_{13}H_{16}ClFN_5O_2 (M+H)^+$: m/z = 328,1.

Ejemplo 173: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-(2-tiomorfolin-4-iletil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y tiomorfolina como materiales de partida. MF = $C_{15}H_{17}ClFN_5O_2S$; CL-EM para $C_{15}H_{18}ClFN_5O_2S (M+H)^+$: m/z = 386,1.

Ejemplo 174: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

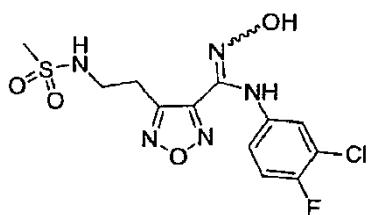
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y pirrolidina como materiales de partida. MF = $C_{15}H_{17}ClFN_5O_2$; CL-EM para $C_{15}H_{18}ClFN_5O_2 (M+H)^+$: m/z = 354,1.

Ejemplo 175: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-[2-[isopropil(metil)amino]etil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

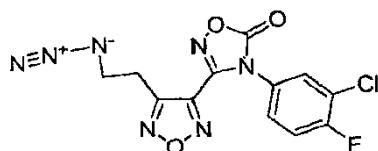
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 164 usando metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo y N-metil-2-propanamina como materiales de partida. MF = $C_{15}H_{19}ClFN_5O_2$; CL-EM para $C_{15}H_{20}ClFN_5O_2 (M+H)^+$: m/z = 356,1.

Ejemplo 176: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-2-[(metilsulfonil)amino]etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5

10 *Etapa A: 3-[4-(2-Azidoetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona*

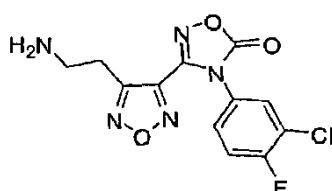
15



20 Se disolvió metanosulfonato de 2,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-iletilo (370 mg, 0,91 mmoles) en DMF (5 ml), seguido por la adición de azida de sodio (120 mg, 1,80 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. A continuación, la disolución de reacción se enfrió a t a y se diluyó con agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 % de acetato de etilo/hex) dando el producto deseado como un sólido blanco (231 mg, 72 %). MF = $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClFN}_7\text{O}_3$; CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClFN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 352,0.

25 *Etapa B: Trifluoroacetato de 3-[4-(2-aminoetil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona*

30



35

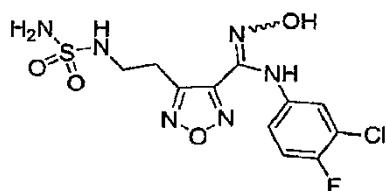
35 Se disolvió 3-[4-(2-azidoethyl)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (230 mg, 0,65 mmoles) en THF (4,0 ml) y agua (4,0 ml). La disolución de reacción se enfrió a 0 °C, seguido por la adición trifenilfosfina (0,34 g, 1,3 mmoles). Despues de agitar a 0 °C durante 30 min, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en MeOH. El compuesto se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado como un sólido blanco (121 mg, 56,8 %). MF = $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFN}_5\text{O}_3$; CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClFN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 326,0.

40 *Etapa C: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-2-[(metilsulfonil)amino]etil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida*

45 A una disolución de trifluoroacetato de 3-[4-(2-aminoethyl)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (16,0 mg, 0,037 mmoles) en DCM (1,0 ml) se añadió TEA (15 μl , 0,11 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (4,2 μl , 0,055 mmoles). La mezcla resultante se agitó a t durante 1 h y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió 2,0 M hidróxido sódico en agua (0,10 ml). Despues de agitar durante 4 h, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y algunas gotas de ácido acético y a continuación se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado como un sólido blanco (14,1 mg, 78,3 %). MF = $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{S}$; CL-EM calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 377,0.

50 **Ejemplo 177: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(2-(sulfamoilamino)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

55

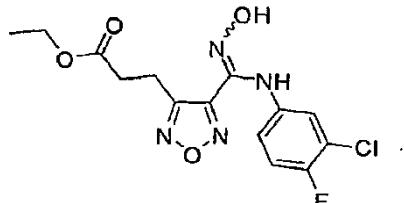


60

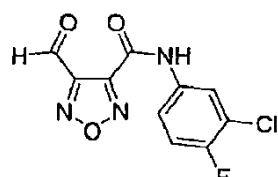
55 Se calentó una disolución de trifluoroacetato de 3-[4-(2-aminoethyl)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (23,0 mg, 53,0 mmoles), sulfamida (15,0 mg, 160 mmoles) y piridina (1,0 ml) a 120 °C durante 3 min en un microondas. A la disolución de reacción se añadió 0,5 ml de NaOH 1 N y se agitó durante 30 min. A continuación, la disolución de reacción se acidificó con ácido acético y se purificó por CL preparativa-EM dando el

5 producto deseado (12 mg, 46 %). MF = $C_{11}H_{12}ClFN_6O_4S$; CL-EM calculada para $C_{11}H_{13}ClFN_6O_4S (M+H)^+$: m/z = 379,0. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (s, 1H), 10,45 (s, 0,1H), 9,05 (s, 0,1H), 8,98 (s, 1H), 7,95 (m, 0,1H), 7,32 (m, 0,2H), 7,15 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,5 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (t, J = 7,2 Hz, 2H);

10 **Ejemplo 178: 3-(4-(N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxicarbamimidoil)-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo**

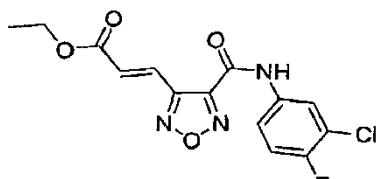


20 **Etapa 1: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-formil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida**



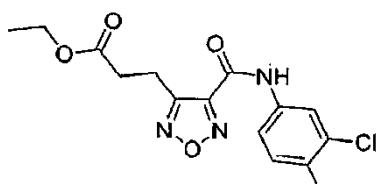
30 Se agitó una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (8,50 g, 31,3 mmoles), peryodinano de Dess-Martin (14,6 g, 34,4 mmoles) y DCM (400 ml) a 25 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el producto deseado (7,50 g, 89 %). CL-EM para $C_{10}H_6ClFN_3O_3 (M+H)^+$: m/z = 270,0.

35 **Etapa 2: (2E)-3-(4-(3-Cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acrilato de etilo**



45 A una disolución de bromuro de (carbetoximetil)trifenilfosfonio (3,14 g, 7,32 mmoles) en tolueno (37 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (723 mg, 7,52 mmoles) a t a bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, una disolución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-formil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (811 mg, 3,01 mmoles) en THF (10 ml) se canuló en el reacción matraz. La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 3 h, a continuación se enfrió a t a durante la noche. La reacción se inactivó con una disolución 1 N de HCl, la disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (30 % de acetato de etilo/ hexano) dando el producto deseado como un sólido blanco (0,91 g, 89 %). RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 1,33 (m, 3H); CL-EM para $C_{14}H_{12}ClFN_3O_4 (M+H)^+$: m/z = 340.

55 **Etapa 3: 3-(4-(3-Cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo**



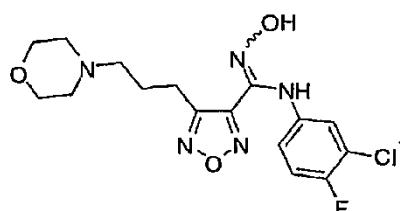
65 A una disolución de (2E)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)acrilato de etilo (0,86 g, 0,0025 moles) en acetato de etilo (10 ml, 0,1 moles) se añadió paladio (600 mg, 0,006 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La disolución de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 % de acetato de

etilo/hexano) dando el producto deseado como un sólido blanco (609 mg, 70 %). CL-EM para $C_{14}H_{14}ClFN_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 342,1.

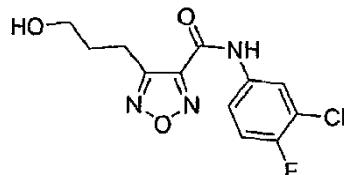
5 **Etapa 4: 3-(4-(N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxicarbamimidoil)-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo**

10 Se suspendió 3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (27 mg, 0,079 mmoles) en benceno (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió pentacloruro de fósforo (18,0 mg, 0,086 mmoles). La disolución se calentó a reflujo durante 2,5 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOH (1,0 ml) y se añadió hidroxilamina (100 μ l, 2 mmoles) (50 % de disolución en agua) a la reacción. Despues de agitar 1 h, la disolución se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado (8,5 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,03 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CL-EM para $C_{14}H_{15}ClFN_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 357,1.

15 **Ejemplo 179: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

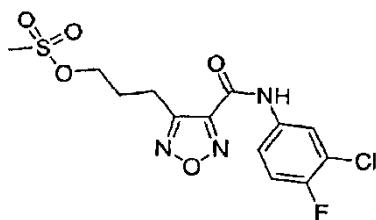


25 **Etapa 1: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-hidroxipropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida**



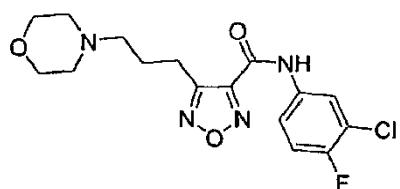
35 A una disolución de 3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo (97,5 mg, 0,285 mmoles) en THF (1,2 ml) se añadió tetrahidroborato de litio (14,3 mg, 0,656 mmoles) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución de reacción se dejó calentar a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (60 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado (70 mg, 80 %). CL-EM para $C_{12}H_{12}ClFN_3O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 300,1.

40 **Etapa 2: Metanosulfonato de 3-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)amino)carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propilo**



50 Se disolvió N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-hidroxipropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (60 mg, 0,20 mmoles) en DCM anhídrico (2 ml), seguido por la adición de TEA (57 μ l, 0,41 mmoles). La reacción se agitó y se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (29 μ l, 0,37 mmoles). La reacción se inactivó con agua y se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 %-75 % de EtOAc/hexano) dando el producto deseado (60 mg, 80 %). CL-EM para $C_{13}H_{14}ClFN_3O_5S$ ($M+H$)⁺: m/z = 378.

55 **Etapa 3: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida**



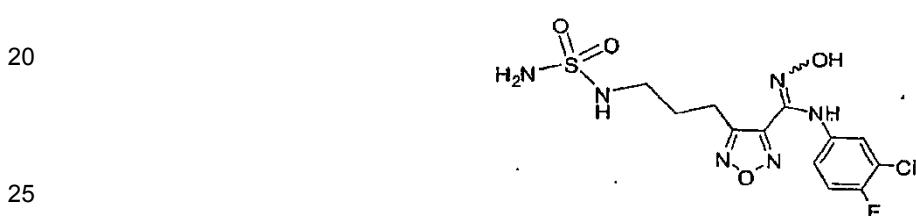
65

Se disolvió metanosulfonato de 3-(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]carbonil-1,2,5-oxadiazol-3-il)propilo (19 mg, 0,051 mmoles) en ACN anhidro (100 μ l) seguido por la adición de DIPEA (44 μ l, 0,26 mmoles) y morfolina (6,7 μ l, 76,8 μ mol). La reacción se agitó y se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (60-100 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (10,2 mg, 54 %).
 5 CL-EM para $C_{16}H_{19}ClFN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 369,1.

Etapa 4: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N-hidroxi-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

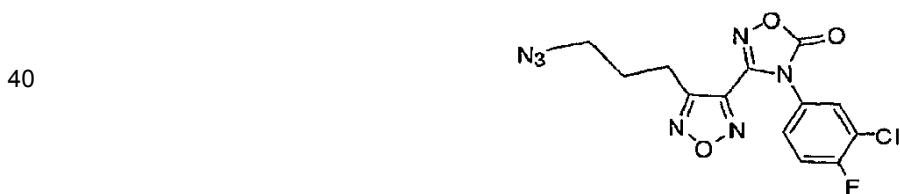
10 Se suspendió *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (10,0 mg, 27 μ mol) en benceno (0,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió pentacloruro de fósforo (6,2 mg, 29,8 μ mol). La disolución se calentó a refluo durante 2,5 h. Los volátiles se evaporaron a vacío. La reacción se disolvió en EtOH (0,3 ml) y se añadió hidroxilamina (40 μ l, 0,7 mmoles) (50 % de disolución en agua) a la reacción. Después de agitar durante 1 h, la disolución de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por CL preparativa-EM dando el producto deseado (5,2 mg, 50 %). CL-EM para $C_{16}H_{20}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 384,1.

15 **Ejemplo 180: 4-{3-[(Aminosulfonil)amino]propil}-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



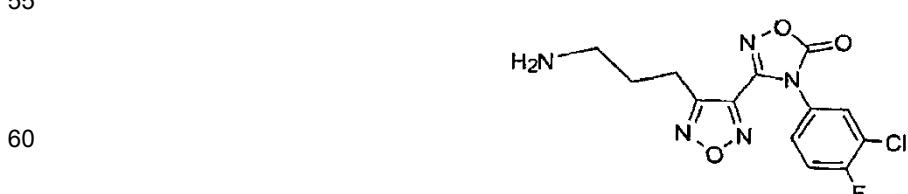
30 Se disolvió trifluoroacetato de 3-[4-(3-aminopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (7,8 mg, 0,017 mmoles) y sulfamida (9,4 mg, 0,98 moles) en piridina (1,0 ml). La disolución se calentó a 120 °C durante 3 minutos en un microondas. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1,0 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (5,7 mg, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,02 (t, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,0 (m, 2H). MF = $C_{12}H_{14}ClFN_6O_4S$. CL-EM calculada para $C_{12}H_{15}ClFN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 393,0.

35 *Etapa 1: 3-[4-(3-Azidopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona*



45 Se disolvió metanosulfonato de 3,4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-ilpropilo (0,25 g, 0,60 mmoles) en DMF anhidra (3,0 ml). Se añadió azida de sodio (97 mg, 1,5 mmoles) y la reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron los volátiles. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación (200 mg, 92 %). MF = $C_{13}H_9ClFN_7O_3$; CL-EM calculada para $C_{13}H_{10}ClFN_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 366,0.

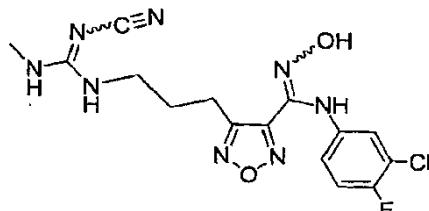
55 *Etapa 2: Trifluoroacetato de 3-[4-(3-aminopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona*



65 Se disolvió 3-[4-(3-azidopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (200 mg, 0,5 mmoles) en THF anhidro (3 ml) y agua (3 ml). La reacción se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de trifenilfosfina (430 mg, 1,6 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación los volátiles se evaporaron a

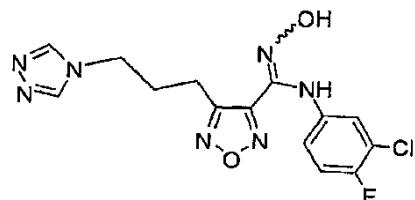
vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, se disolvió en MeOH y se purificó por CL preparativa-EM usando tampón a pH 2 dando el producto deseado (45,3 mg, 20 %). MF = $C_{13}H_{10}ClFN_5O_3$; CL-EM calculada para $C_{13}H_{11}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 340,0.

5 **Ejemplo 181: Trifluoroacetato de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-[(E/Z)-(cianoimino)(metilamino)metil]amino)propil-*N*'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



Se disolvió trifluoroacetato de 3-[4-(3-aminopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (11,0 mg, 0,0251 mmoles) en THF (0,32 ml). Se añadieron cianocarbonimido de difenilo (8,73 mg, 0,0366 mmoles) y TEA (13 μ l, 0,092 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos h. Se añadió una disolución de metilamina en THF (46 μ l, 2,0 N) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos h. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1,0 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (5,6 mg, 44 %). MF = $C_{15}H_{15}ClFN_8O_2$; CL-EM calculada para $C_{15}H_{16}ClFN_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 395,0.

20 **Ejemplo 182: Trifluoroacetato de *N*'-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*'-hidroxi-4-[3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**



35 A un tubo de microondas se añadió trifluoroacetato de 3-[4-(3-aminopropil)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (26,3 mg, 0,0580 mmoles), *N*'-[(1E)-(dimetilamino)metilen]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (9,1 mg, 0,064 mmoles), ácido *p*-tolueno-sulfónico monohidratado (1 mg, 0,006 mmoles) y tolueno (0,5 ml). La reacción se calentó en un microondas a 170 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por CL preparativa-EM. Se añadió una disolución de hidróxido sódico en agua (0,5 ml, 1,0 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La acidificación con ácido acético y la purificación por CL preparativa-EM dieron el producto deseado (13 g, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,0 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,4 (m, 2H). MF = $C_{14}H_{12}ClFN_7O_2$; CL-EM calculada para $C_{14}H_{13}ClFN_7O_2$ ($M+M$)⁺: m/z = 366,0.

40 **45 Los datos para los compuestos de ejemplos adicionales de la invención se proporcionan en la Tabla 3, a continuación.**

50

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 3

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
183		408,0	143	A	Base libre	4-[(aminosulfonil)-aminomethyl]-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
184		381,0	143	A	Base libre	4-[(aminosulfonil)-aminomethyl]-N-hidroxi-N-[3-(trifluorométil)fenil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
185		423,0	144	B	Base libre	N-[(4-[(E/Z)-[3-(cloro-4-fluorofenil)amino]hidroxiimino)métil]-1,2,5-oxadiazol-3-ill-métil)-N'-clanomorfolin-4-carboximidamida
186		466,0	144	B	Base libre	N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-[(cianoimino)[(2-morfolin-4-illetil)-amino]methyl]amino]metil-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
187		484,1	144	B	Base libre	4-[(E/Z)-[(amino-carbonil)imino][(2-morfolin-4-illetil)-amino]methyl]amino]metil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
188		424,0	144	B	Base libre	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(cianoimino)-4-[(E/Z)-cianoimino]methyl]amino]metil-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
189		447,1	144	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-[(E/Z)-(cianoimino)[(2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl)amino]methyl]amino]phenyl-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
190		465,1	144	B	Base libre	4-[(E/Z)-(amino-carbonyl)imino][(2-(1H-imidazol-5-yl)ethyl)amino]methyl]amino]phenyl-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
191		411,0	144	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-[(E/Z)-(cianoimino)[(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)amino]methyl]amino]phenyl-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
192		395,1	144	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-[(E/Z)-(cianoimino)[(isopropylamino)methyl]amino]phenyl-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
193		425,1	144	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-[(E/Z)-(cianoimino)[(2-methoxy-1-methyl-ethyl)amino]methyl]amino]phenyl-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
194		411,0	144	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-[(E/Z)-(cianoimino)[(2-methoxyethyl)amino]methyl]amino]phenyl-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
195		437,0	144	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((E/Z)-trifluoroacetoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)-2H-piran-4-ylamino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
196		464,1	144	A	2 TFA	Bis(trifluoroacetoxy) de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((E/Z)-trifluoroacetoxy)-4-((1-ethylpyrrolidin-2-yl)-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)methyl)aminojmetil-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
197		353,0	144	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-((E/Z)-trifluoroacetoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)-2H-piran-4-ylamino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
198		397,1	144	A	TFA	Trifluoroacetato de N-(3-chloro-4-fluorofenil)-4-((E/Z)-trifluoroacetoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)-2H-piran-4-ylamino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
199		381,0	144	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorofenil)-4-((E/Z)-trifluoroacetoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)-2H-piran-4-ylamino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
200		381,0	144	B	Base libre	N-(3-chloro-4-fluorofenil)-4-((E/Z)-trifluoroacetoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)-2H-piran-4-ylamino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
201		424,0	144	B	Base libre	N-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-((E/Z)-trifluoroacetoxy)-4-((3-bromo-4-fluorophenyl)-2H-piran-4-ylamino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)methyl-N-(2,5-oxadiazol-3-yl)-N'-hydroxy(cianoimino)tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
202		397,1	144	B	Base libre	4-((E/Z)-(cianoimino)methyl)amino)-N-(3-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)carboximidamida
203		397,1	144	B	Base libre	4-((E/Z)-(cianoimino)methyl)amino)-N-(3-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)carboximidamida
204		424,0	144	B	Base libre	4-((E/Z)-(cianoimino)methyl)amino)-N-(3-bromo-4-fluorophenyl)-N-(3,5-bis(trifluoromethyl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)carboximidamida
205		383,0	144	A	TFA	Trifluoroacetato de 4-((E/Z)-(cianoimino)methyl)amino)-N-(3-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)carboximidamida
206		410,0	144	B	Base libre	4-((E/Z)-(cianoimino)methyl)amino)-N-(3-bromo-4-fluorophenyl)-N-(3-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)carboximidamida
207		396,0	144	B	Base libre	4-((E/Z)-(cianoimino)methyl)amino)-N-(3-bromo-4-fluorophenyl)-N-(3-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)carboximidamida
208		369,0	144	B	Base libre	4-((E/Z)-(cianoimino)methyl)amino)-N-(3-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-yl)carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
209		407,0	145	A	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- <i>N'</i> -(isopropylamino)sulfonilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamide
210		422,0	145	A	Base libre	<i>N</i> -(3-bromo-4-fluoro-phenyl)- <i>N'</i> -(methylamino)sulfonilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamide
211		392,9	145	A	Base libre	<i>N</i> -(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-4-((ethylamino)sulfonilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamide
212		393,0	145	B	Base libre	<i>N</i> -(3-difluoromethyl-phenyl)- <i>N'</i> -(difluoromethylamino)sulfonilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamide
213		337,0	39	A	Base libre	<i>N</i> -(3-difluoromethyl-phenyl)- <i>N'</i> -(difluoromethylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamide
214		337,0	40	A	Base libre	<i>N</i> -(3-difluoromethyl-phenyl)- <i>N'</i> -(difluoromethylamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamide

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
215		354,0	161	A	Base libre	<i>N'</i> -hidroxi-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il-metil)- <i>N</i> -[3-(tri-fluorometil)fenil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
216		381,0	161	A	Base libre	<i>N'</i> -(3-bromo-4-fluorofenil)- <i>N</i> -hidroxi-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il-metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
217		397,0	39	A	Base libre	4-[(5-amino-2H-tetrazol-2-il)metil]- <i>N</i> -(3-bromo-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
218		397,0	40	A	Base libre	4-[(5-amino-2H-tetrazol-2-il)metil]- <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
219		380,0	33	A	TFA	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(4-[Z]-[3-chloro-4-fluorofenil]-amino)[hidroxi-imino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-yl-metil]-1H-imidazol-2-carboxamida
220		380,0	33	A	TFA	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(4-[Z]-[3-chloro-4-fluorofenil]-amino)[hidroxi-imino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-yl-metil]-4-metil-1,2,3-tradiazol-5-carboxamida
221		412,0	33	A	Base libre	<i>N</i> -(4-[Z]-[3-chloro-4-fluorofenil]-amino)[hidroxi-imino]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-yl-metil]-4-metil-1,2,3-tradiazol-5-carboxamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
222		380,0	33	A	TFA	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(4-[<i>Z</i>]-[3-chloro-4-fluorophenyl]-amino)-1H-imidazol-4-carboxamida
223		398,0	33	A	Base libre	<i>N</i> -(4-[<i>Z</i>]-[3-chloro-4-fluorophenyl]-amino)-1,2,3-oxadiazol-4-carboxamida
224		413,0	33	A	Base libre	5-amino- <i>N</i> -(4-[<i>Z</i>]-[3-chloro-4-fluorophenyl]-amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl-metil-1,2,5-oxadiazol-2-carboxamida
225		395,0	33	A	Base libre	5-amino- <i>N</i> -(4-[<i>Z</i>]-[3-chloro-4-fluorophenyl]-amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl-metil-1,2,5-oxadiazol-4-carboxamida
226		329,0	Ej. 33 (etapa B)	A	TFA	Trifluoroacetato de 4-(aminometil)- <i>N</i> -(3-bromo-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
227		407,0	35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-bromo-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-(3-bromo-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-4-[<i>trifluorometil</i>]-amino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
228		302,0	Ej. 33 (etapa B)	A	TFA	Trifluoroacetato de 4-(aminometil)- <i>N</i> '-hydroxy- <i>N</i> -(3-[<i>trifluorometil</i>]-fenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
229		380,0	B	Base libre		<i>N'</i> -hidroxi-4-[(metilsulfoni)-amino]methyl]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
230		432,0	B	Base libre		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)sulfoni]amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
231		382,0	A	Base libre		<i>N</i> -(3-bromo-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-(1 <i>H</i> -tetrazol-1- <i>l</i> -methyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
232		397,0	A	Base libre		Ácido [1-[(4-[Z]-[3-(3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,5-oxadiazol-3- <i>l</i> -methyl)-1 <i>H</i> -tetrazol-5- <i>l</i>]-acético
233		460,0	B	Base libre		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-5- <i>l</i>)-sulfoni]amino]- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
234		488,0	B	Base libre		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(1,3-dimethylsulfoni)amino]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
235		367,0	A	Base libre		<i>N</i> -(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N'</i> -hidroxi-4-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-1- <i>l</i>)-propyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
236		367,0	A	Base libre		<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-4-[3-(2H-tetrazol-2-yl)-propyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
237		366,0	A	Base libre		<i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-4-[3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)propyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
238		353,0	A	Base libre		4-[3-amino-4H-1,2,4-triazol-4-yl)methyl]- <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
239		353,0	A	Base libre		4-[5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]- <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
240		370,0	A	TFA		Trifluoroacetato de <i>N</i> -(3-chloro-4-fluorophenyl)- <i>N</i> '-hydroxy-4-[3-(trifluoroacetato-2-lamino)methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
241		377,0	B	Base libre		<i>N</i> -[3-(difluoromethyl)feril]- <i>N</i> '-hydroxy-4-[{[(metil-amino)sulfonil]-amino}methyl]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
242		352,0	39	B	Base libre	4-[5-amino-1H-tetrazol-1-yl]methyl-N-[3-(difluoromethyl)fenil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
243		334,0	40	B	Base libre	4-[5-amino-2H-tetrazol-2-yl]methyl-N-[4(fluoro-3-metilenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
244		337,0	39	A	Base libre	N-[3-(difluorometil)fenil]-N'-hidroxi-4-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
245		337,0	40	A	Base libre	N-[3-(difluoro-metil)fenil]-N'-hidroxi-4-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
246		362,0	35	B	Base libre	N-[3-(difluorometil)fenil]-N'-hidroxi-4-[(metilsulfonil)amino]methyl-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
247		363,0	143	B	Base libre	4-[(aminosulfoni)aminomethyl]-N-[3-(difluorometil)fenil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Mat. pur.	Sal	Nombre
248		416,0	35	B	Base libre	<i>N</i> -(3-(difluorometil)fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-4-((trifluorometil)sulfoni)jamojo(metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamaida
249		440,0	35	B	Base libre	4-[bis(metilsulfoni)amino]metil)- <i>N</i> '-3-(difluorometil)fenil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamaida
250		334,0	39	B	Base libre	4-[5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1- <i>H</i>]metil)- <i>N</i> '-(4-fluoro-3-metilfenil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamaida
251		385,0	3	B	Base libre	4-[(6-aminohexil)-amino]metil)- <i>N</i> '-(3-cloro-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamaida
252		744,0	3	B	Base libre	Ácido 5-[(6-[(4-[(Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]methyl)amino]hexil)-amino]carbonyl)-2-(7-hidroxi-3-oxo-3 <i>H</i> -xanten-9- <i>H</i>)benzoico

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ej. n°	Estructura	EM (M+1)	Ej. prep.	Met. pur.	Sal	Nombre
253		344,0	35	B	Base libre	<i>N</i> -(4-fluoro-3-metilfenil)- <i>N'</i> -(methylsulfonyl)-amino <i>N</i> -(3-carboximidamida)
254		412,414	162	A	Base libre	4-{[2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)etil]- <i>N</i> -(3-bromo-4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
255		422,424	176	A	Base libre	<i>N</i> -(3-bromo-4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -(4-fluoro-fenil)-amino <i>N</i> -(2-(methylsulfonyl)-amino)etil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida
256		423,425	177	A	Base libre	4-{[2-(aminosulfonil)amino]etil}- <i>N</i> -(3-bromo-4-fluoro-fenil)- <i>N'</i> -hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

Ejemplo A: Ensayo de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) humana

Se expresó indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) humana con una marca de His del extremo N en *E. coli* y se purificó a homogeneidad. La IDO cataliza la escisión oxidativa del anillo de pirrol del núcleo de indol del triptófano dando N'-formilquinurenina. Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente como se describe en la bibliografía usando IDO 95 nM y D-Trp 2 mM en presencia de ascorbato 20 mM, azul de metileno 5 μ M y 0,2 mg/ml de catalasa en tampón fosfato de potasio 50 mM (pH 6,5). Se registraron las velocidades de reacción iniciales siguiendo continuamente el aumento de absorbancia a 321 nm debido a la formación de N'-formilquinurenina. Véase: Sono, M., Taniguchi, T., Watanabe, Y. y Hayaishi, O. (1980) J. Biol. Chem. 255, 1339-1345. Los compuestos de la invención que tienen una IC_{50} inferior a aproximadamente 100 μ M se consideraron activos.

Ejemplo B: Determinación de la actividad inhibidora en ensayo de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)/quinurenina basado en células HeLa

Se obtuvieron células HeLa (nº CCL-2) de la Colección Americana de Cultivos Tipo de Tejido (ATCC, Manassas, VA) y se mantuvieron rutinariamente en medio esencial mínimo (Eagle) con L-glutamina 2 mM y BSS de Earle ajustado para contener 1,5 g/l de bicarbonato sódico, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato de sodio 1 mM y 10 % de suero bovino fetal (todos de Invitrogen). Las células se mantuvieron a 37 °C en una estufa de incubación humidificada suministrada con 5 % de CO₂. El ensayo se realizó del siguiente modo: se sembraron células HeLa en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 5 x 10³ por pocillo y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, se añadieron IFN- γ (50 ng/ml de concentración final) y diluciones sucesivas de compuestos (en volumen total de 200 μ l de medio de cultivo) en células. Después de 48 horas de incubación, 140 μ l del sobrenadante por pocillo se transfirieron a una nueva placa de 96 pocillos. Se mezclaron 10 μ l de ácido tricloroacético 6,1 N (nº T0699, Sigma) en cada pocillo y se incubaron a 50 °C durante 30 min para hidrolizar la N-formilquinurenina producida por indolamina 2,3-dioxigenasa a quinurenina. A continuación, la mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 2500 rpm para eliminar los sedimentos. Se transfirieron 100 μ l del sobrenadante por pocillo a otra placa de 96 pocillos y se mezclaron con 100 μ l de 2 % (peso/volumen) de *p*-dimetil-aminobenzaldehído (nº 15647-7, Sigma-Aldrich) en ácido acético. El color amarillo derivado de la quinurenina se midió a 480 nm usando un lector de microplacas SPECTRAmax 250 (Molecular Devices). Se usó L-quinurenina (nº K8625, Sigma) como patrón. Los patrones (240, 120, 60, 30, 15, 7,5, 3,75, 1,87 μ M) se prepararon en 100 μ l de medio de cultivo y se mezclaron con volumen igual de 2 % (peso/volumen) de *p*-dimetilaminobenzaldehído. Se determinó el porcentaje de inhibición a concentraciones individuales y se obtuvieron los valores promedio de duplicados. Los datos se analizaron usando regresión no lineal para generar valores de IC_{50} (Prism Graphpad). Véase: Takikawa O, et al. (1988). Mechanism of interferon-gamma action. Characterization of indoleamine 2,3-dioxygenase in cultured human cells induced by interferon-gamma and evaluation of the enzyme-mediated tryptophan degradation in its anticellular activity. J. Biol. Chem. 263(4):2041-8. Los compuestos de la invención que tuvieron una IC_{50} inferior a aproximadamente 100 μ M se consideraron activos.

Ejemplo C: Determinación del efecto de inhibidores de IDO sobre la proliferación de linfocitos T que se suprime por células dendríticas que expresan IDO

Se recogieron monocitos de células mononucleares periféricas humanas por leuociférasis. A continuación, los monocitos se sembraron a una densidad de 1 x 10⁶ células/pocillo en una placa de 96 pocillos, usando medio RPMI 1640 complementado con 10 % de suero bovino fetal y L-glutamina 2 mM (todos de Invitrogen). Las células adherentes se retuvieron sobre la placa después del cultivo durante la noche a 37 °C. A continuación, los monocitos adherentes se estimularon durante 5-7 días con 100 ng/ml de GM-CSF (nº 300-03, PeproTech) y 250 ng/ml de IL-4 (nº 200-04, PeproTech), seguido de activación con 5 μ g/ml de LPS de *Salmonella typhimurium* (nº 437650, Sigma) y 50 ng/ml de IFN- γ (nº 285-SI, R&D Systems) durante 2 días adicionales para inducir la maduración de células dendríticas.

Después de la activación de células dendríticas, el medio se sustituyó con RPMI 1640 completo complementado con 100-200 U/ml de IL-2 (nº CYT-209, ProSpec-Tany TechnoGene) y 100 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 (nº 555336, PharMingen), linfocitos T (2-3 x 10⁵ células/pocillo) y diluciones sucesivas de compuestos de IDO. Después de la incubación durante 2 días más, se midió la proliferación de linfocitos T por ensayo de incorporación de BrdU usando un kit de ELISA de proliferación celular colorimétrica por instrucciones del fabricante (nº 1647229, Roche Molecular Biochemicals). Las células se cultivaron continuamente durante 16-18 h en presencia de disolución de marcado de BrdU 10 μ M. Entonces, se eliminó el medio de marcado y se añadieron 200 μ l de FixDenat por pocillo a las células y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó la disolución FixDenat y se añadieron 100 μ l/pocillo de disolución de trabajo de conjugado de anticuerpo anti-BrdU-POD. La reacción se llevó a cabo durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el conjugado de anticuerpo, y las células se aclararon tres veces con 200 μ l/pocillo de disolución de lavado. Finalmente, se añadieron 100 μ l/pocillo de disolución de sustrato y los resultados se obtuvieron usando un lector de microplacas (Spectra Max PLUS, Molecular Devices) durante el desarrollo de color. Se obtuvieron múltiples lecturas en diversos momentos de tiempo para garantizar que los datos estuvieran dentro del intervalo lineal. Los datos se obtuvieron rutinariamente de experimentos por duplicado, y se incluyeron controles apropiados. Véase: Terness P, et al. (2002). Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan

metabolites. *J. Exp. Med.* 196(4):447-57; y Hwu P, et al. (2000). Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J. Immunol.* 164(7):3596-9. Los compuestos de la invención que tienen una IC_{50} inferior a aproximadamente 100 μ M se consideraron activos.

5 **Ejemplo D: Prueba *in vivo* de inhibidores de IDO para actividad antitumoral**

Puede probarse la eficacia antitumoral *in vivo* usando protocolos modificados de aloinjerto/xenoinjerto de tumor. Por ejemplo, se ha descrito en la bibliografía que la inhibición de IDO puede sinergizar con la quimioterapia citotóxica en ratones inmunocompetentes (Muller, A.J., et al.). Se mostró que esta sinergia era dependiente de linfocitos T por comparación de los efectos sinérgicos de un inhibidor de IDO en investigación en modelos de xenoinjerto de tumor murino (por ejemplo, B16 y variantes relacionadas, CT-26, LLC) cultivado en ratones singénicos inmunocompetentes con los observados en ratones singénicos tratados con anticuerpos anti-CD4 neutralizantes, o los mismos tumores cultivados en ratones inmunodeprimidos (por ejemplo, nu/nu).

10 15 El concepto de efectos antitumorales diferenciales en ratones inmunocompetentes frente a inmunodeprimidos también puede permitir probar inhibidores de IDO en investigación como agentes únicos. Por ejemplo, tumores LLC crecieron bien en su cepa huésped singénica, C57B1/6. Sin embargo, si estos ratones se tratan con el inhibidor de IDO 1-MT (frente a placebo), la formación de tumores es notablemente retrasada, que implica que la inhibición de IDO fue inhibidora del crecimiento (Friberg, M., et al.). Siguiendo esta lógica, puede examinarse la eficacia de la inhibición de IDO en el modelo de tumor de xenoinjerto de LLC cultivado en ratones inmunocompetentes C57B1/6 y compararla con los efectos de inhibidores de IDO sobre el crecimiento tumoral de LLC en ratones desnudos o SCID (o ratones C57B1/6 tratados con anticuerpos que neutralizan la actividad de linfocitos T). Como los efectos de alivio de la actividad de IDO inmunosupresora mediada por tumor se diferenciarán probablemente dependiendo del potencial inmunogénico de los diferentes modelos de tumor, pueden hacerse modificaciones genéticas a las células tumorales para aumentar su potencial inmunogénico. Por ejemplo, la expresión de GM-CSF en células B16.F10 aumenta su potencial inmunogénico (Dranoff, G., et al.). Como tal, en algunos modelos de tumor (por ejemplo, B16.F10), pueden generarse [poli]clones que expresan proteínas inmunoestimulantes tales como GM-CSF y probar los efectos inhibidores del crecimiento de inhibidores de IDO contra tumores establecidos de estas células tumorales en tanto ratones inmunocompetentes como inmunodeprimidos.

20 25 30 Una tercera ruta para evaluar la eficacia de inhibidores de IDO *in vivo* emplea modelos de aloinjerto/ xenoinjerto de tumor murino de 'pre-inmunización'. En estos modelos, ratones inmunocompetentes se sensibilizan a un antígeno de tumor específico o antígenos para imitar una vacunación antitumoral terapéutica. Ésta sensibiliza a los ratones para una respuesta antitumoral mediada por el sistema inmunitario cuando los ratones se exponen posteriormente a líneas de células tumorales murinas (que poseen antígenos de tumor similares a aquellos usados para la inmunización) en experimentos de xenoinjerto. Se ha mostrado que la expresión de IDO mitiga la respuesta antitumoral y permite que los xenoinjertos crezcan más rápidamente. Y, lo que es más importante, el crecimiento de tumores en este modelo se inhibe por el inhibidor de IDO 1-MT (Uyttenhove, C., et al.). Este modelo es particularmente atractivo ya que la actividad de IDO es permisiva para el crecimiento tumoral de P815 y la inhibición específica de IDO debe, por tanto, ser inhibidora del crecimiento.

35 40 45 Finalmente, puede usarse inmunización terapéutica para evaluar el impacto de los inhibidores de IDO *in vivo*. Por ejemplo, se ha demostrado usando células B 16-BL6 que ratones Blk/6 pueden exponerse a una inyección intravenosa de células tumorales, seguido de tratamiento con un péptido inmunogénico bien caracterizado (por ejemplo, TRP-2) expresado por las células tumorales (Ji, et al., *J. Immunol.* 2005, 175:1456-63). Y, lo que es más importante, los modificadores del sistema inmunitario, tales como anticuerpo anti-CTL-4, pueden mejorar respuestas a tales inmunizaciones terapéuticas. Puede evaluarse el impacto de inhibidores de IDO de una manera similar - inmunización de péptido tumoral con o sin inhibidor de IDO. La eficacia se evalúa por la supervivencia animal (tiempo hasta la morbilidad) o por la medición de metástasis tumorales a los pulmones y/u otros órganos en momentos de tiempo definidos.

50 55 60 En cualquiera/todos de los modelos anteriormente mencionados también puede ser posible medir directamente y/o indirectamente el número y/o actividad de células inmunitarias reactivas con tumor. Los métodos para medir el número y/o actividad de células inmunitarias reactivas con tumor están bien establecidos y pueden realizarse usando técnicas conocidas para aquellos expertos en la materia (Current Protocols in Immunology, vol 4, Coligan, J.E., et al.; Immunotherapy of Cancer, Human Press, 2006, Disis, M.L. y referencias en su interior). Conceptualmente, una reducción en los efectos inmunosupresores de IDO puede producir números elevados o reactividad de células inmunitarias específicas de tumor. Además, la inhibición de IDO puede aumentar adicionalmente el número o reactividad de las células inmunitarias reactivas con tumor cuando se combinan con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, quimioterápicos y/o immunomoduladores (por ejemplo, anticuerpo anti-CTLA4).

65 Todos los experimentos de aloinjerto/xenoinjerto pueden realizarse usando técnicas de tumor estándar (revisadas por Corbett, et al.). La clonación e introducción de genes (por ejemplo, IDO, GM-CSF) en líneas de células tumorales puede realizarse usando técnicas conocidas para aquellos expertos en la materia (revisado en Sambrook, J, et al.). Véase: Corbett, T., Polin, L., et al. *In vivo methods for screening and preclinical testing. Cancer Drug Discovery and Development: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*, 2nd Ed.

Teicher, B.A. and Andrews, P.A., Gumana Press Inc., Totowa, NJ, 2004; Dranoff, G., Jaffee, E., et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:3539-3543, 1993; Friberg, M., Jennings, R., et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. Int. J. Cancer: 101:151-155, 2002; Muller, A. J., DuHadaway, J.B., et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. Nat. Med. 11:312-319, 2005; Sambrook, J, Russel, D. Molecular Cloning: A laboratory Manual (3rd edition). Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, NY, USA. 2001; y Uyttenhove, C., Pilote, L., et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. Nat. Med. 9:1269-1274, 2003.

Ejemplo E: Prueba *in vivo* de inhibidores de IDO en el modelo de encefalitis por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1)

15 1. *Aislamiento de células e infección viral*

Pueden obtenerse monocitos y PBL por elutriación centrífuga a contracorriente de envases de leuocféresis de donantes seronegativos para VIH-1, 2 y hepatitis B. Se cultivan monocitos en cultivo en suspensión usando matraces de teflón en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Sigma-Aldrich) complementado con 10 % de suero humano reunido inactivado por calor, 1 % de glutamina, 50 µg/ml de gentamicina, 10 µg/ml de ciprofloxacina (Sigma) y 1000 U/ml de factor estimulante de colonias de macrófagos humano recombinante altamente purificado. Despues de siete días en cultivo, se infectan MDM con VIH-1_{ADA} a multiplicidad de infección de 0,01.

20 2. *Ratones Hu-PBL-NOD/SCID HIV*

25 Pueden comprarse ratones NOD/C.B-17 SCID macho de cuatro semanas de edad (Jackson Laboratory). Los animales se mantienen en jaulas Micro-Isolator estériles bajo condiciones libres de patógenos. Todos los animales se inyectan intraperitonealmente con anticuerpos de rata anti-CD122 (0,25 mg/ratón) tres días antes del trasplante de PBL y dos veces con anticuerpos de conejo para asialo-GM1 (0,2 mg/ratón) (Wako) un día antes y tres días 30 después de la inyección de PBL (20×10^6 células/ratón). Se inyectan MDM infectados por el VIH-1_{ADA} (3×10^5 células en 10 µl) intracranialmente (i.c.) ocho días tras la reconstitución en PBL generando ratones hu-PBL-NOD/SCID HIV. Inmediatamente tras la inyección i.c. de MDM infectado por el VIH-1, los ratones hu-PBL-NOD/SCID HIV se implantan subcutáneamente (s.c) con pellas de control (vehículo) o de compuesto (liberación lenta de 14 ó 28 días, Innovative Research). Se diseñan experimentos iniciales para confirmar la inducción de CTL 35 específicos de virus en los animales hu PBL-NOD/SCID HIV tratados con compuestos de IDO. Esto se confirma por tinción con tetrámero y análisis neuropatológicos de eliminación de MDM de tejido de cerebro. Entonces, el experimento se diseña para analizar la reconstitución de linfocitos humanos, respuestas inmunitarias humorales y alteraciones neuropatológicas. En estos experimentos, los animales se sangran en el día 7 y se sacrifican 14 y 21 días 40 después de la inyección i.c. de MDM humano. Se usa sangre recogida en tubos que contienen EDTA para citometría de flujo y se usa plasma para la detección de p24 del VIH-1 usando ELISA (Beckman Coulter™). Los anticuerpos específicos para el VIH-1 se detectan por pruebas de transferencia Western según las instrucciones del fabricante (kit de transferencia Western del VIH-1 de Cambridge Biotech, Calypte Biomedical). Se detecta cantidad similar de anticuerpos específicos de virus en animales de control y tratados con compuesto. Puede realizarse un total de tres experimentos independientes usando tres donantes de leucocitos humanos diferentes.

45 3. *FACScan de sangre periférica y bazo en ratones hu PBL-NOD/SCID HIV*

50 Pueden realizarse análisis de FACS de dos colores sobre sangre periférica en la semana 1-3 y esplenocitos en la semana 2 y 3 después de la inyección i.c. de MDM humanas. Las células se incuban con Ab monoclonal (mAb) conjugados con fluorocromo para CD4, CD8, CD56, CD3, IFN-γ humano (eBioscience) durante 30 min a 4 °C. Para evaluar la respuesta inmunitaria celular, se realiza tinción intracelular de IFN-γ en combinación con anticuerpo anti-CD8 humano y anticuerpo anti-CD45 de ratón conjugado con FITC para excluir células murinas. Para determinar los CTL específicos de Ag, se realiza tinción con tetrámero conjugado con aloficocianina para VIH-1^{gag} (p17 (aa77-85) SLYNTVATL, SL-9) y VIH-1^{pol} [(aa476-485) ILKEPVHGV, IL-9] sobre esplenocitos estimulados con fitohemaglutinina/interleucina-2 (PHA/IL-2). Las células se tiñen siguiendo la recomendación del NIH/Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, National Tetramer Core Facilities. Los datos se analizaron con un FACSCalibur™ usando el software CellQuest (Becton Dickinson Immunocytometry System).

60 4. *Histopatología y análisis de imágenes*

65 Se recoge tejido cerebral en los días 14 y 21 después de la inyección i.c. de MDM, se fija en 4 % de paraformaldehído tamponado con fosfato y se incorpora en parafina o se congela a -80 °C para el uso posterior. Se cortan secciones coronales de los bloques incorporados con el fin de identificar el sitio de inyección. Para cada ratón, se cortan 30-100 secciones sucesivas (5 µm de espesor) del sitio de inyección de MDM humano y se analizan 3-7 rebanadas (separadas 10 secciones). Se desparafinan secciones de cerebro con xileno y se hidratan en alcoholos en gradiente. La tinción inmunohistoquímica sigue un protocolo indirecto básico, usando recuperación de

antígeno calentando a 95 °C en 0,01 moles/l de tampón citrato durante 30 min para la recuperación de antígeno. Para identificar células humanas en cerebros de ratón, se usa mAb para vimentina (1:50, clon 3B4, Dako Corporation), que identifica todos los leucocitos humanos. Se detectan MDM y linfocitos CD8⁺ humanos con anticuerpos CD68 (dilución 1:50, clon KP 1) y CD8 (dilución 1:50, clon 144B), respectivamente. Se marcan células 5 infectadas con virus con mAb para p24 del VIH-1 (1:10, clon Kal-1, todos de Dako). Se detectan células de la microglía murinas reactivas con anticuerpo para Iba-1 (1:500, Wako). La expresión de IDO humana (IDOHu) se visualiza con Ab obtenidos del Departamento de Farmacología Celular, Instituto Central de Investigación, Escuela 10 Superior de Medicina, Universidad de Hokkaido, Saporó, Japón. Se detectan anticuerpos primarios con los anticuerpos secundarios biotinilados apropiados y se visualizan con complejos de avidina-biotina (Vectastain Elite ABC kit, Vector Laboratories) y polímero de dextrano acoplado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (EnVision, Dako Corporation). Las secciones inmunoteñidas se contratiñen con hematoxilina de Mayer. Sirvieron de controles 15 secciones de las que se selecciona anticuerpo primario o se incorpora isótipo de IgG irrelevante. Dos observadores independientes en un modo cegado cuentan los números de linfocitos CD8⁺, células MDM del CD68⁺ y p24⁺ del VIH-1 en cada sección de cada ratón. Se realiza examen con microscopio óptico con un microscopio Nikon Eclipse 800 (Nikon Instruments Inc). Se lleva a cabo análisis semi-cuantitativo para Iba1 (porcentaje del área ocupada por inmunotinción) por análisis de imágenes asistido por ordenador (Imagen-Pro®Plus, Media Cybernetics) como se ha descrito previamente.

20 **5. Análisis estadístico**

Pueden analizarse datos usando Prism (Graph Pad) con prueba de la t de Student para comparaciones y ANOVA. Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

25 **6. Referencia**

Poluektova LY, Munn DH, Persidsky Y, and Gendelman HE (2002). Generation of cytotoxic T cells against virus-infected human brain macrophages in a murine model of HIV-1 encephalitis. *J. Immunol.* 168(8):3941-9.

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula II:

5

10

15

20

25

30

35

40

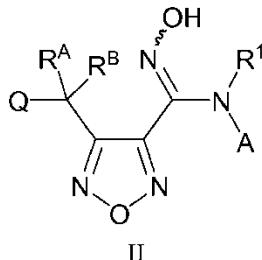
45

50

55

60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d;

R^A y R^B están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

o R^A y R^B junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Q es OR^Q, OC(O)R^Q, OC(O)NR⁴R^Q, NR⁴R^Q, NR⁴C(O)R^Q, NR⁴C(O)NR⁴R^Q, SR^Q, S(O)R^Q, S(O)NR⁴R^Q, S(O)₂R^Q, o S(O)₂NR⁴R^Q;

R^Q es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

o R⁴ y R^Q junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, Cy, -(alquil C₁₋₄)-Cy, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

Cy es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o C(O)-(alquilo C₁₋₄);

R^a, R^{a1}, R^{a2} y R^{a3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^b, R^{b1}, R^{b2} y R^{b3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo,

cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 R^c y R^d están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

10 o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;

R^{c1} y R^{d1} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

15 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;

20 R^{c2} y R^{d2} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

25 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros; y

R^{c3} y R^{d3} están seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en los que dicho alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

30 o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^d, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b y S(O)₂NR^cR^d.

- 40 3. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.
- 45 4. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es OR^Q, OC(O)NR⁴R^Q o NR⁴R^Q.
- 50 5. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es OR^Q.
- 55 6. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es NR⁴R^Q.
7. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es H.
8. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^A y R^B son ambos H.
- 55 9. El compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es H.
- 60 10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:
- N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N'-hidroxi-4-hidroximetil-furazan-3-carboxamidina;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(fenoximetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 fenilcarbamato de 4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetilo;
 4-[(bencilamino)metil]-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(2-clorofenoxy)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(3-clorofenoxy)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

5 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(4-clorofenoxy)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(2-metoxifenoxy)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(3-metoxifenoxy)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(4-metoxifenoxy)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(3-cianofenoxy)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(4-cloro-2-metoxifenoxy)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(3,4-dimetoxifenoxy)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 fenilcarbamato de {4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}metilo;
 isopropilcarbamato de {4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}metilo;
 10 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(piperidin-1-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(dimetilamino)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(isoxazol-3-ilamino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 15 4-[(1-bencilpiperidin-4-il)amino]metil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxa-diazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(piridin-2-ilmetil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-feniletil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(3-fenilpropil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(1R)-1-feniletil}amino}metil)-1,2,5-oxa-diazol-3-carboximidamida;
 20 4-[(2-clorobencil)amino]metil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(4-fenilbutil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(morpholin-4-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 25 3-(4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
 N-{4-[N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N'-hidroxi-carbamidoil]-furazan-3-ilmetil}-benzamida;
 N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N'-hidroxi-4-[(3-fenil-ureido)-metil]-furazan-3-carboxamidina;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-
 30 carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-morfolin-4-iletil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(1R)-2-hidroxi-1-feniletil}amino}metil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-hidroxietil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 35 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-piridin-4-iletil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-
 carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 40 4-{{(4-(aminosulfonil)bencil)amino}metil}-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 dimetilcarbamato de {4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}metilo;
 4-{{(4-(aminosulfonil)fenoxi)metil}-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(4-(metilsulfonil)fenoxi)metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 4-{{(2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil)amino}metil}-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-
 carboximidamida;
 45 morfolin-4-carboxilato de {4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}metilo;
 4-(aminometil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{{(2-dimetilamino)etil}amino}metil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(3-morfolin-4-ilpropil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 50 4-{{(4-(aminosulfonil)bcnzil)amino}metil}-N-[3-(trifluorometil)fenil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-[3-(trifluorometil)fenil]-N'-hidroxi-4-{{(2-morfolin-4-iletil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(piridin-3-ilmetil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-pirrolidin-1-iletil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-(1H-imidazol-4-il)etil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 55 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-
 carboximidamida;
 N-{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil)-N-(2-morfolin-4-
 60 4-iletil)acetamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{{(2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil)amino}metil}-N'-hidroxil-1,2,5-oxadiazol-3-
 carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-(2-metilpiperidin-1-il)etil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-
 carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{{(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)amino}metil}-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-
 carboximidamida;
 65 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(2-piperazin-1-iletil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{{(1-etylpirrolidin-2-il)metil}amino}metil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

5 *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-({[2-(dimetilamino)propil]amino}metil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-4-{{(2-metil-2-morfolin-4-ilpropil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-4-{{(2-metil-2-piperidin-1-ilpropil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 10 *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-4-{{(piperidin-2-ilmetil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{{[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etil]-amino}metil}-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 15 *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-4-{{(piperidin-3-ilamino)metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-4-{{(pirrolidin-3-ilmetil)amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-2-metilpropanamida;
N-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-2,2-dimetilpropanamida;
N-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-2-fenilacetamida;
N-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-3-fenilpropanamida;
 20 *N*-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-1,3-tiazol-5-carboxamida;
N-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}ciclopentanocarboxamida;
 25 4-{{(bencilamino)carbonil}amino}metil)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-4-{{[(2-feniletil)-amino]carbonil}-amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-4-{{(isopropilamino)-carbonil}amino}metil}-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 30 *N*-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-ilmetil}morpholin-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-{{(dimetilamino)carbonil}amino}metil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
N-{{4-[(E/Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}acetamida;
 35 4-[(aminocarbonil)amino]metil-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 4-[(terc-butilamino)carbonil]aminometil)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 4-[(5-amino-1,3,4,5-tiadiazol-2-il)to]metil-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 4-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)to]metil-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 4-[(5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfonil]metil-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 trifluoroacetato de *N*-{{4-[(Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-1H-imidazol-2-carboxamida;
 trifluoroacetato de *N*-{{4-[(Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-1H-pirazol-4-carboxamida;
 40 *N*-{{4-[(Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
 trifluoroacetato de *N*-{{4-[(Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-1H-imidazol-4-carboxamida;
 45 *N*-{{4-[(Z)-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-metil}-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
 trifluoroacetato de 4-(aminometil)-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 trifluoroacetato de 4-(aminometil)-*N*-hidroxi-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 50 4-{{[(6-aminohexil)amino]metil}-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*¹-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 55 11. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 60 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en modular la actividad de indolamina 2,3-dioxigenasa.
- 65 13. El compuesto o sal para su uso según la reivindicación 12, en el que dicha modulación es inhibición.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en inhibir la inmunosupresión en un paciente.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, infección viral, depresión, un trastorno neurodegenerativo, traumatismo, cataratas seniles, rechazo de trasplante de órgano, o una enfermedad autoinmunitaria en un paciente.

16. El compuesto o sal para su uso según la reivindicación 15, en el que dicho cáncer es cáncer de colon, cáncer del páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer del cerebro, cáncer de ovario, cáncer del cuello uterino, cáncer de los testículos, cáncer renal, cáncer de cabeza y cuello, linfoma o leucemia.

5 17. El compuesto o sal de la reivindicación 15, para su uso en combinación con un agente antiviral, un quimioterapéutico, un inmunosupresor, radiación, una vacuna antitumoral, una vacuna antiviral, terapia con citocinas o un inhibidor de tirosina cinasas.

10 18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de melanoma en un paciente.

19. El compuesto o sal de la reivindicación 18 para su uso en combinación con un quimioterapéutico, radiación, una vacuna antitumoral o terapia con citocinas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65