

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 167**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/5383** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12733754 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2731948**

54 Título: **Nuevos derivados de indol sustituidos como moduladores de gamma secretasa**

30 Prioridad:

**15.07.2011 EP 11174120**

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

**29.12.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MINNE, GARRETT BERLOND;**  
**BISCHOFF, FRANÇOIS PAUL;**  
**GIJSEN, HENRICUS JACOBUS MARIA;**  
**VELTER, ADRIANA INGRID;**  
**PIETERS, SERGE MARIA ALOYSIUS y**  
**BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 555 167 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de indol sustituidos como moduladores de gamma secretasa.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol sustituidos útiles como moduladores de la gamma secretasa. La descripción se refiere además a procedimientos para preparar dichos nuevos compuestos y la invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un ingrediente activo así como el uso médico de dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

10 La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva marcada por pérdida de memoria, conocimiento y estabilidad conductual. La EA aqueja al 6-10% de la población mayor de 65 años y hasta 50% mayor de 85 años. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte después de enfermedad cardiovascular y cáncer. No hay tratamiento eficaz en la actualidad para la EA. El coste neto total relacionado con la EA en los EE.UU. excede de 100 mil millones de dólares anualmente.

15 La EA no tiene una etiología simple, sin embargo, se ha asociado a ciertos factores de riesgo incluyendo (1) edad, (2) historial familiar y (3) traumatismo craneal; otros factores incluyen toxinas medioambientales y bajos niveles de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta-amiloideos (placas amiloides). Los principales componentes de las placas amiloides son los péptidos beta-amiloideos (A-beta, Abeta o A $\beta$ ) de diversas longitudes. Una variante de los mismos, que es el péptido A $\beta$ 1-42 (Abeta-42), se cree que es el agente causante principal para la formación amiloide. Otra variante es el péptido A $\beta$ 1-40 (Abeta-40). A $\beta$  es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora beta-amiloide (beta-APP o APP, por sus siglas en inglés).

20 Las formas dominantes autosómicas de comienzo temprano, familiares, de la EA se han relacionado con mutaciones de sentido erróneo en la proteína precursora  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -APP o APP) y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de comienzo tardío de la EA se han relacionado con un alelo específico del gen de apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en alfa2-macroglobulina, que puede estar unida a al menos 30% de la población de la EA. A pesar de su heterogeneidad, todas las formas de EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para una propuesta terapéutica lógica a la EA. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como Abeta-péptidos (A $\beta$ ), específicamente A $\beta$ 42 y han proporcionado fuerte soporte a la "hipótesis de la cascada del amiloide" de la EA (Tanzi y Bertram, 2.005, Cell 120, 545). El enlace probablemente entre la generación de péptido A $\beta$  y la patología de la EA enfatiza la necesidad de un mejor entendimiento de los mecanismos de la producción A $\beta$  y garantiza enormemente una propuesta terapéutica a la modulación de los niveles A $\beta$ .

35 La liberación de péptidos A $\beta$  está modulada por al menos dos actividades proteolíticas referidas como escisión de la  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasa en el N terminal (enlace Met-Asp) y el C terminal (restos 37-42) del péptido A $\beta$ , respectivamente. En la ruta secretora, hay pruebas de que la  $\beta$ -secretasa se escinde primero, conduciendo a la secreción de s-APP $\beta$  (s $\beta$ ) y la retención de un fragmento carboxi-terminal (CTF, por sus siglas en inglés) ligado a membrana de 11 kDa. Se cree que lo último da lugar a péptidos A $\beta$  después de escisión por  $\gamma$ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A $\beta$ 42, aumenta selectivamente en pacientes que soportan ciertas mutaciones en la región de un gen particular que se codifica en una proteína particular (presenilina) y estas mutaciones se han relacionado con EA familiar de comienzo temprano. Por lo tanto, se cree por muchos investigadores que A $\beta$ 42 es la principal responsable de la patogénesis de la EA.

45 Ahora ha llegado a aclararse que la actividad de la  $\gamma$ -secretasa no se puede atribuir a una sola proteína, sino que está asociada de hecho a un conjunto de proteínas diferentes.

50 La actividad de la gamma ( $\gamma$ )-secretasa reside en un complejo multiproteína que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero PS consiste en los fragmentos PS amino- y carboxiterminales generados por endoproteolisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la interfase de este heterodímero. Se ha sugerido recientemente que la nicastrina sirve como un receptor de sustrato de gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de gamma-secretasa son desconocidas, pero se requieren todas para actividad (Steiner, 2.004. Curr. Alzheimer Research 1 (3): 175-181).

55 Así, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión ha permanecido esquivo hasta ahora, el complejo de  $\gamma$ -secretasa se ha convertido en uno de los objetivos esenciales en la búsqueda de los compuestos para el tratamiento de la EA.

Se han propuesto diversas estrategias para fijar como objetivo la  $\gamma$ -secretasa en la EA, oscilando desde fijar como objetivo el sitio catalítico directamente, desarrollando inhibidores específicos del sustrato y moduladores de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa (Marjaux et al., 2.004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). De acuerdo con esto, se describió una variedad de compuestos que presentan secretasas como objetivos (Larner, 2.004. Secretases as therapeutics targets in AD: patents 2000 - 2.004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1.403-1.420).

Por supuesto, este hallazgo fue soportado por estudios bioquímicos en que se demostró un efecto de ciertos Fármacos Anti-Inflamatorios No Esteroideos (los AINE) sobre la  $\gamma$ -secretasa (patente de EE.UU. 2002/0128319; Eriksen (2.003) J. Clin. Invest. 112, 440). Las potenciales limitaciones para el uso de los AINE para prevenir o tratar la EA son su actividad de inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX), que pueden conducir a efectos secundarios no deseados y su baja penetración del SNC (Peretto et al., 2.005, J. Med. Chem. 48, 5.705-5.720). Más recientemente, el AINE R-flurbiprofeno, un enantiómero que carece de actividad inhibitoria de Cox y toxicidad gástrica relacionada, ha fracasado en la gran prueba de fase III puesto que el fármaco no mejoró la capacidad para pensar o la capacidad de los pacientes para soportar las actividades diarias significativamente más que los pacientes con placebo.

La patente internacional WO -2009/103652 se refiere a derivados de 1H-1,2,4-triazol-3-amina como moduladores para  $A\beta$ ; la patente internacional WO -2010/010188 se refiere a compuestos de [1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridina, útiles para el tratamiento de enfermedades articulares degenerativas y enfermedades inflamatorias;

La patente internacional WO -2010/098495 se refiere a derivados de imidazolilpirazina como agentes terapéuticos para la EA;

La patente de EE.UU. 2010137320 se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos que son moduladores de  $\gamma$ -secretasa;

La patente internacional WO -2010/070008 se refiere a nuevos derivados de imidazol bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa.

La patente internacional WO -2010/094647 se refiere a nuevos derivados de benzoxazol, benzimidazol, oxazolopiridina e imidazopiridina sustituidos útiles como moduladores de  $\gamma$ -secretasa.

La patente internacional WO -2010/089292 se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos bicíclicos sustituidos útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa.

La patente internacional WO -2010/145883 se refiere a nuevos derivados de indazol y aza-indazol sustituidos útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa.

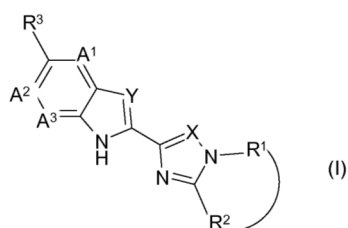
La patente internacional WO -2011/006903 se refiere a nuevos derivados de triazol e imidazol sustituidos útiles como moduladores de la  $\gamma$ -secretasa.

Hay una fuerte necesidad de nuevos compuestos que modulen la actividad de la  $\gamma$ -secretasa abriendo de ese modo nuevas vías para el tratamiento de la EA. Es un objeto de la presente invención superar o aliviar al menos una de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa útil. Los compuestos de la presente invención o parte de los compuestos de la presente invención pueden presentar propiedades de estabilidad metabólica mejoradas, disponibilidad cerebral central mejorada, solubilidades mejoradas o inhibición de CYP (citocromo P450) reducida comparado con los compuestos descritos en la técnica anterior. Es de acuerdo con esto un objeto de la presente invención proporcionar dichos nuevos compuestos.

### Resumen de la invención

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

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I):



tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

$A^1$  es  $CR^{4a}$  o N; en el que:  $R^{4a}$  es hidrógeno, halo o alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$  y halo;

5  $A^2$  es  $CR^{4b}$  o N; en el que:  $R^{4b}$  es hidrógeno, halo, alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano o  $Het^2$ ;

$A^3$  es  $CR^{4c}$  o N; en el que:  $R^{4c}$  es hidrógeno, halo o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;

siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

10  $Het^1$  y  $Het^2$  representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que: dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ;

Y es N o  $CR^a$ ; en el que:  $R^a$  es hidrógeno, halo o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

X es N o CH;

$R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-R^1-R^2-$  con la fórmula (b-1) o (b-2)

15  $-(CH_2)_m-Z-CH_2-$  (b-1);

$-CH_2-Z-(CH_2)_m-$  (b-2);

m representa 2, 3 ó 4;

20 Z representa un enlace directo,  $NR^5$  u O; en el que:  $R^5$  es hidrógeno, alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo,  $Ar^1$ ,  $(C=O)-Ar^1$  o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en  $Ar^2$ ,  $(C=O)-Ar^2$ ,  $O-Ar^2$ ,  $NR^6-Ar^2$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, flúor, hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

25 cada  $Ar^1$  y  $Ar^2$  representa independientemente fenilo, pirazolilo o piridinilo; en los que dicho fenilo, pirazolilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$ , flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$  y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

30 cada  $R^6$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

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

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

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

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

40 Se encontró que los compuestos presentes modulan la actividad de la  $\gamma$ -secretasa in vitro e in vivo y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la EA, lesión cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, deterioro cognitivo leve (MCI), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide; preferiblemente EA y otras enfermedades con patología Beta-amiloide (por ejemplo, glaucoma).

45 A la vista de la farmacología mencionada de los compuestos de Fórmula (I), sigue que pueden ser adecuados para uso como medicamento.

Más especialmente los compuestos pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención de la EA, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística y síndrome de Down.

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

- 5 La presente invención se describirá ahora además. En los siguientes fragmentos, se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto así definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, se puede combinar cualquier característica indicada como que es preferida o ventajosa con cualquier otra característica o características indicadas como que son preferidas o ventajosas.

#### Descripción detallada

- 10 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados se tienen que interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto lo dicte de otro modo.

- 15 Cuando se use el término "sustituido" en la presente invención, se quiere decir, a menos que se indique de otro modo o esté claro a partir del contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 hidrógenos, preferiblemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, en el átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no exceda la valencia normal y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento para un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico.

- 20 El término "halo" como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique de otro modo o esté claro a partir del contexto.

- 25 El término "alquilo C<sub>1-4</sub>" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> en la que n es un número que oscila de 1 a 4. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en la presente memoria. Cuando se usa un subíndice en la presente memoria siguiendo a un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono y así incluye tal como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo) y similares.

- 30 El término "alquiloxi C<sub>1-4</sub>" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula OR<sup>b</sup> en la que R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>. Ejemplos no limitantes de alquiloxi C<sub>1-4</sub> adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" solo o en asociación, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo C<sub>3-7</sub> adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 35 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención fueron generados según las reglas de nomenclatura convenidas por el Servicio Chemical Abstracts, usando software de nomenclatura Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Labs Release 12.00 Product version 12.01; Figura 33104, 27 de mayo de 2.009). En el caso de formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera representada. Debería estar claro que la otra forma tautómera no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

- 40 Anteriormente y en adelante, el término "compuesto de fórmula (I)" significa que incluye los tautómeros y formas estereoisómeras del mismo y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo.

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisómeras" o "formas estereoquímicamente isómeras" anteriormente o en adelante se usan indistintamente.

- 45 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) y tautómeros del mismo, como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o la Z. Los sustituyentes en radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*; por ejemplo si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*. Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros, los diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de los mismos, cuando sea posible químicamente.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no es conocida se pueden designar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en que rote el plano de la luz polarizada.

- 5 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado a menos de 50 %, preferiblemente menos de 20 %, más preferiblemente menos de 10 %, incluso más preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2 % y lo más preferiblemente menos de 1 %, de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Dichas formas aunque no explícitamente indicadas en la fórmula anterior se destinan a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

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

- 20 Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente o en adelante significan que comprenden las formas de sal de adición de ácido y base no tóxicas, terapéuticamente activas, que pueden formar los compuestos de Fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa dichas formas de sal se pueden convertir por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

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

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

- 45 Los compuestos de Fórmula (I) como se preparan en los procedimientos descritos a continuación se pueden sintetizar en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también pueden proceder de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

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

Un compuesto de acuerdo con la invención comprende inherentemente por lo tanto un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos ha sido reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" se quiere decir cualquier compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, se puede marcar un compuesto con positrón o con isótopos radioactivos que emiten gamma. Para las técnicas de unión de radioligando, el átomo  $^3\text{H}$  o el átomo  $^{125}\text{I}$  es el átomo de elección que se tiene que reemplazar. Para formación de imagen, los isótopos radioactivos emisores de positrones (PET, por sus siglas en inglés) usados lo más comúnmente son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos los cuales son aceleradores producidos y tienen periodos de semidescomposición de 20, 100, 2 y 10 minutos (min), respectivamente. Como los periodos de semidescomposición de estos isótopos radiactivos son tan cortos, sólo es factible usarlos en instituciones que tengan un acelerador in situ para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de éstos son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos para el experto.

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

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" también incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

Se debería entender que el término "compuestos de Fórmula (I)" o "un compuesto de Fórmula (I)" como se usa en la memoria descriptiva, también cubre los tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

Los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva se entienden para aquéllos en la técnica.

Ahora se explican características preferidas de los compuestos de esta invención.

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi  $\text{C}_{1-4}$ , ciano y  $\text{Het}^1$ ;

$A^1$  es  $\text{CR}^{4a}$  o N; en el que  $R^{4a}$  es hidrógeno, halo o alquiloxi  $\text{C}_{1-4}$ ;

$A^2$  es  $\text{CR}^{4b}$  o N; en el que  $R^{4b}$  es hidrógeno, halo, alquiloxi  $\text{C}_{1-4}$ , ciano o  $\text{Het}^2$ ;

$A^3$  es  $\text{CR}^{4c}$  o N; en el que  $R^{4c}$  es hidrógeno, halo o alquiloxi  $\text{C}_{1-4}$ ;

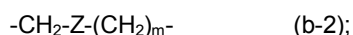
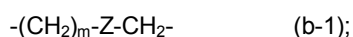
siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

$\text{Het}^1$  y  $\text{Het}^2$  representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

Y es N o CH;

X es N o CH;

$R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula (b-1) o (b-2)



m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo,  $\text{NR}^5$  u O; en el que  $R^5$  es hidrógeno, alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{Ar}^1$ ,  $(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}^1$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $\text{CH}_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada

uno independientemente del grupo que consiste en:  $\text{Ar}^2$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{-Ar}^2$ ,  $\text{O-Ar}^2$ ,  $\text{NR}^6\text{-Ar}^2$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ , flúor, hidroxilo y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

5 cada  $\text{Ar}^1$  y  $\text{Ar}^2$  representa independientemente fenilo o piridinilo; en los que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ , morfolinilo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: flúor y cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ;

10 cada  $\text{R}^6$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ;

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

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

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

15 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

$\text{R}^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , ciano y  $\text{Het}^1$ ;

$\text{A}^1$  es CH o N;  $\text{A}^2$  es  $\text{CR}^{4b}$  o N; en el que  $\text{R}^{4b}$  es hidrógeno, halo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , ciano o  $\text{Het}^2$ ;

$\text{A}^3$  es  $\text{CR}^{4c}$  o N; en el que  $\text{R}^{4c}$  es hidrógeno, halo o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

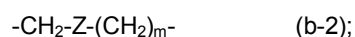
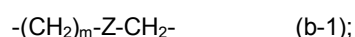
siempre que un máximo de  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  y  $\text{A}^3$  sea N;

20  $\text{Het}^1$  y  $\text{Het}^2$  representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

Y es N o  $\text{CR}^a$ ; en el que  $\text{R}^a$  es hidrógeno, halo o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

X es N o CH;

25  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1\text{-R}^2-$  con la fórmula (b-1) o (b-2)



30 m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo,  $\text{NR}^5$  u O; en el que  $\text{R}^5$  es hidrógeno, alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{Ar}^1$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{-Ar}^1$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

35 en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $\text{CH}_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en:  $\text{Ar}^2$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{-Ar}^2$ ,  $\text{O-Ar}^2$ ,  $\text{NR}^6\text{-Ar}^2$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ , flúor, hidroxilo y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

40 cada  $\text{Ar}^1$  y  $\text{Ar}^2$  representa independientemente fenilo, pirazolilo o piridinilo; en los que dicho fenilo, pirazolilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano,  $\text{NR}^7\text{R}^8$ , morfolinilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , flúor y cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ;

cada  $\text{R}^6$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ;

45 cada  $\text{R}^7$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

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



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

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

tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

5  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en: alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

$A^1$  es  $CR^{4a}$  o N; en el que  $R^{4a}$  es hidrógeno, halo o alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$  y halo;

$A^2$  es  $CR^{4b}$  o N; en el que  $R^{4b}$  es hidrógeno, halo, alquiloxi  $C_{1-4}$  o ciano;

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

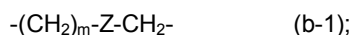
10 siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

$Het^1$  y  $Het^2$  representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ;

Y es N o  $CR^a$ ; en el que  $R^a$  es hidrógeno, halo o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

15 X es N o CH;

$R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-R^1-R^2-$  con la fórmula (b-1) o (b-2)



20  $-CH_2-Z-(CH_2)_m-$  (b-2);

m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo,  $NR^5$  u O; en el que  $R^5$  es hidrógeno, alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

25 en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en:  $Ar^2$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ , flúor, hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

30 cada  $Ar^2$  representa independientemente fenilo, pirazolilo o piridinilo; en los que dicho fenilo, pirazolilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquiloxi  $C_{1-4}$ , flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$  y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

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

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

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

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

tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

40  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

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

$A^2$  es  $CR^{4b}$  o N; en el que  $R^{4b}$  es hidrógeno, halo, alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano o  $Het^2$ ;

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

siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 Y es N o CH;

X es N o CH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1) o (b-2)

10  $-(CH_2)_m-Z-CH_2-$  (b-1);

$-CH_2-Z-(CH_2)_m-$  (b-2);

m representa 2, 3 ó 4;

15 Z representa un enlace directo, NR<sup>5</sup> u O; en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, Ar<sup>1</sup>, (C=O)-Ar<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

20 en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos CH<sub>2</sub> con uno o dos sustituyentes Ar<sup>2</sup>; en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>; cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representa independientemente fenilo o piridinilo; en los que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

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

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

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup>;

30 A<sup>1</sup> es CR<sup>4a</sup> o N; en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y halo;

A<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup> o N; en el que R<sup>4b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano o Het<sup>2</sup>; en particular en el que R<sup>4b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o ciano;

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

35 siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y es N o CR<sup>a</sup>; en el que R<sup>a</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

40 X es N o CH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1)

$-(CH_2)_m-Z-CH_2-$  (b-1);

45 m representa 2 ó 3;

Z representa un enlace directo, NR<sup>5</sup> u O; en el que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

- en los que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: Ar<sup>2</sup>, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 5 cada Ar<sup>2</sup> representa independientemente fenilo o pirazolilo; en el que dicho fenilo o pirazolilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub> y flúor y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 10 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:
- R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup>; en particular R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano y Het<sup>1</sup>;
- A<sup>1</sup> es CR<sup>4a</sup> o N; en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- A<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup> o N; en el que R<sup>4b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano o Het<sup>2</sup>;
- 15 A<sup>3</sup> es CH o N;
- siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;
- Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 20 Y es N o CH;
- X es N o CH;
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1) o (b-2)
- 25
- |                                                       |        |
|-------------------------------------------------------|--------|
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -Z-CH <sub>2</sub> - | (b-1); |
| -CH <sub>2</sub> -Z-(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> - | (b-2); |
- m representa 2, 3 ó 4;
- 30 Z representa un enlace directo, NR<sup>5</sup> u O; en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, Ar<sup>1</sup>, (C=O)-Ar<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;
- en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos CH<sub>2</sub> con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar<sup>2</sup>, (C=O)-Ar<sup>2</sup>, O-Ar<sup>2</sup>, NR<sup>6</sup>-Ar<sup>2</sup>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, flúor, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- 35 cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representa independientemente fenilo o piridinilo; en el que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- 40 cada R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- cada R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>;
- cada R<sup>8</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>
- y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
- 45 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup>;

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

A<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup> o N; en el que R<sup>4b</sup> es hidrógeno, alquiloxi C<sub>1-4</sub>, ciano o Het<sup>2</sup>;

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

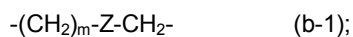
5 siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y es N o CH;

10 X es N o CH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1) o (b-2)



15  $-\text{CH}_2\text{-Z-(CH}_2)_m\text{-} \quad (\text{b-2});$

m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo, NR<sup>5</sup> u O; en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, Ar<sup>1</sup>, (C=O)-Ar<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

20 en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos CH<sub>2</sub> con uno o dos sustituyentes Ar<sup>2</sup>; en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>;

cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representa independientemente fenilo o piridinilo; en el que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

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

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

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup>; en particular R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano y Het<sup>1</sup>;

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

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

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

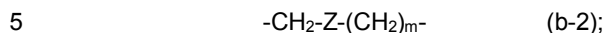
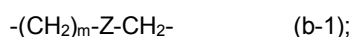
siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

40 Het<sup>1</sup> representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y es N o CH;

X es N o CH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1) o (b-2)



m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo, NR<sup>5</sup> u O; en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, Ar<sup>1</sup>, (C=O)-Ar<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

10 en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: Ar<sup>2</sup>, (C=O)-Ar<sup>2</sup>, O-Ar<sup>2</sup>, NR<sup>6</sup>-Ar<sup>2</sup>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, hidroxí y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor; en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>;

15 Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representan cada uno independientemente fenilo o piridinilo; en los que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

20 cada R<sup>6</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

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

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

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

25 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup>; en particular R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano y Het<sup>1</sup>;

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

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

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

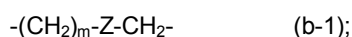
siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

Het<sup>1</sup> representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 Y es N o CH; en particular CH;

X es N o CH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1)



40 m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo u O;

en los que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>;

45 Ar<sup>2</sup> representa fenilo o piridinilo; en particular fenilo; en el que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno

independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

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

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

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

10 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup>; en particular R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano y Het<sup>1</sup>;

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

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

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

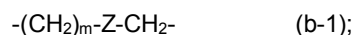
siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

15 Het<sup>1</sup> representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y es N o CH;

X es N o CH;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1)



m representa 2, 3 ó 4;

25 Z representa un enlace directo u O;

en los que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>;

30 Ar<sup>2</sup> representa fenilo o piridinilo; en particular fenilo; en el que dicho fenilo o piridinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

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

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

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

35 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup>; en particular R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano y Het<sup>1</sup>;

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

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

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

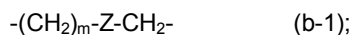
siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

Het<sup>1</sup> representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo y pirazolilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>;

Y es N o CH; en particular CH;

X es N o CH;

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1)



m representa 2 ó 3;

- 10 Z representa un enlace directo u O;

en los que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> representa fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor, y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor

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

En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en metoxi, ciano y Het<sup>1</sup>; en particular R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano y Het<sup>1</sup>;

- 20 A<sup>1</sup> es CR<sup>4a</sup> o N; en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno o metoxi;

A<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup> o N; en el que R<sup>4b</sup> es hidrógeno o metoxi;

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

siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

- 25 Het<sup>1</sup> representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en 4-piridinilo, 1-imidazolilo y 4-pirazolilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido con un sustituyente metilo;

Y es N o CH; en particular CH;

X es N o CH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1)

- 30 
$$-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-CH}_2\text{-} \quad (\text{b-1});$$

m representa 2 ó 3;

Z representa un enlace directo u O;

en los que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>;

- 35 Ar<sup>2</sup> representa fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en cloro, flúor, metilo opcionalmente sustituido con tres sustituyentes flúor, y metoxi opcionalmente sustituido con tres sustituyentes flúor

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

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>3</sup> es ciano;

A<sup>1</sup> es CR<sup>4a</sup>; en el que R<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; en particular en el que R<sup>4a</sup> es metoxi;

A<sup>2</sup> es CH;

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

Y es CH;

X es CH;

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}(\text{Ar}^2)-$ . Ar<sup>2</sup> representa fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y CF<sub>3</sub>

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

- 10 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones en las que se aplica una o más, preferiblemente todas, de la siguiente restricción:

(i) R<sup>3</sup> es ciano;

(ii) A<sup>1</sup> es CR<sup>4a</sup>; en el que R<sup>4a</sup> es alquiloxi C<sub>1-4</sub>; en particular en el que R<sup>4a</sup> es metoxi;

(iii) A<sup>2</sup> es CH;

- 15 (iv) A<sup>3</sup> es CH.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula (b-1); en los que (b-1) es sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

- 20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula (b-1); en los que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula  $-(\text{CH}_2)_4-$  o  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_2-$ , en los que el radical bivalente está sustituido con sustituyentes como se define para cualquier radical bivalente en cualquiera de las otras realizaciones.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}^5\text{-CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_2-$ , en los que el radical bivalente está sustituido con sustituyentes como se define para cualquier radical bivalente en cualquiera de las otras realizaciones.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CH}(\text{Ar}^2)-$  o  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}(\text{Ar}^2)-$ .

- 40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula:  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CH}(\text{Ar}^2)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}(\text{Ar}^2)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-C}(\text{OH})(\text{Ar}^2)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{Ar}^2)\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{Ar}^2)\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NR}^5\text{-CH}(\text{Ar}^2)-$  o  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}(\text{Ar}^2)-$ .

- 45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CH}(\text{Ar}^2)-$  o  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}(\text{Ar}^2)-$ ; en los que Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  con la fórmula (b-1) o (b-2), en particular (b-1); en los que el radical bivalente está sustituido con sustituyentes como se define en cualquiera de las otras realizaciones;



m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo u O.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Z representa un enlace directo u O; en particular un enlace directo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Z representa O.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que  $A^1$  es  $CR^{4a}$  y en los que  $R^{4a}$  es alquiloxi  $C_{1-4}$ ; en particular en los que  $R^{4a}$  es metoxi.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en  $Ar^2$ ,  $(C=O)-Ar^2$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

15 en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes  $Ar^2$ ;

más en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes  $Ar^2$ ;

incluso más en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo  $CH_2$  con un sustituyente  $Ar^2$ .

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en  $Ar^2$ ,  $(C=O)-Ar^2$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes  $Ar^2$ ;

incluso más en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo  $CH_2$  con un sustituyente  $Ar^2$ ;

25 cada  $Ar^1$  y  $Ar^2$  representa independientemente fenilo; en los que dicho fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ , y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ .

30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en  $Ar^2$ ,  $(C=O)-Ar^2$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes  $Ar^2$ ;

35 incluso más en particular en los que (b-1) o (b-2) está sustituido en un grupo  $CH_2$  con un sustituyente  $Ar^2$ ;

cada  $Ar^1$  y  $Ar^2$  representa independientemente fenilo sustituido con un sustituyente en la posición orto y opcionalmente un sustituyente en cualquiera de las otras posiciones; siendo los sustituyentes en el grupo fenilo seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor.

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada  $Ar^1$  y  $Ar^2$ , en particular  $Ar^2$ , representa independientemente fenilo sustituido con un sustituyente en la posición orto y opcionalmente un sustituyente en cualquiera de las otras posiciones; siendo los sustituyentes en el grupo fenilo seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor.

45

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

A<sup>2</sup> es CH o N.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, en particular Ar<sup>2</sup>, representa independientemente fenilo sustituido con un sustituyente metilo o trifluorometilo en la posición orto y opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, en cualquiera de las otras posiciones.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, en particular Ar<sup>2</sup>, representa independientemente fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo en la posición orto y opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor, en cualquiera de las otras posiciones.

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, en particular Ar<sup>2</sup>, representa independientemente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub> y trifluorometiloxi.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, en particular Ar<sup>2</sup>, representa independientemente fenilo o piridinilo; en los que dicho fenilo o piridinilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que cada Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, en particular Ar<sup>2</sup>, representa independientemente fenilo; en los que dicho fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Ar<sup>2</sup> representa fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometiloxi.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son hidrógeno.

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo y pirazolilo; en particular 4-piridinilo, 1-imidazolilo y 4-pirazolilo;

45 en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar, en particular, sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Het<sup>1</sup> representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo y pirazolilo; en particular 4-piridinilo, 1-imidazolilo y 4-pirazolilo;

50 en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en ciano y Het<sup>1</sup>.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Y es CH. En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X es CH.

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que X es N.

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

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

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

- 15 5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-indol-2-il]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.2 HCl,

5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-indol-2-il]-8-[2-(trifluorometil)fenil]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

6-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

2-[5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

- 20 5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo,

5,6,7,8-tetrahidro-2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometoxi)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

- 25 2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo,

2-[8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[3-(trifluorometoxi)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

2-[8-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

- 30 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

2-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

- 35 2-[5,6-dihidro-8-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo,

2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,

- 40 5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,

- 2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),  
 2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),  
 8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- 5 5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-8-(2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.HCl,  
 5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-8-(2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,  
 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 10 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo,  
 2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metilfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo,  
 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),  
 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 15 2-[8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo.HCl,  
 2-[8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,  
 5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]-8-(2-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 20 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,  
 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,  
 2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metoxifenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 25 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,  
 2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(trifluorometil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo,  
 2-[8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,  
 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),  
 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 30 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),  
 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),  
 2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 35 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-metanol,  
 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo,
- 40 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,  
 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),

- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),
- 3-fluoro-2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 5 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 10 2-[8-(2-etil-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo,
- 15 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[4-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),
- 20 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[4-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-imidazo[1,2-a]piridina (R o S),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[4-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-imidazo[1,2-a]piridina (S o R),
- 25 5,6,7,8-tetraidro-8-(2-metoxifenil)-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),
- 5,6,7,8-tetraidro-8-(2-metoxifenil)-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),
- 30 3-fluoro-2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 3-fluoro-2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 35 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[5-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 40 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[5-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetraidro-2-[4-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),

- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[4-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),
- 8-[4-fluoro-2-(1-metiletil)fenil]-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- 5 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (R o S),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (S o R),
- 10 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (R o S),
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (S o R),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-indol-2-il]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina,
- 15 8-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- 8-(2-etil-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- 20 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 25 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina (R o S),
- 30 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina (S o R),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),
- 35 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[4-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (R o S),
- 40 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-2-[4-metoxi-5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (S o R),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-benzimidazol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-benzimidazol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),
- 45 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-

- carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 5 2-[5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (R o S),
- 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (S o R),
- 10 8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(5-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina,
- 8-(4,5-difluoro-2,3-dimetilfenil)-5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8H-[1,2,4]triazolo [5,1-c][1,4]oxazina,
- 15 2-[5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(2-cloro-6-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 20 2-[8-(2-cloro-6-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-5-metil-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(2-cloro-6-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 25 2-(5,6-dihidro-5-fenil-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[5,6-dihidro-8-[2-(metoximetil)fenil]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(metoximetil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 30 2-[8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(2-cloro-6-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(2-cloro-6-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 35 2-[8-(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo [2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo [5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 40 2-[9-(4-fluoro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5H,9H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-

- carbonitrilo,
- 2-[8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 5 2-[8-(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 10 2-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 15 2-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(2-fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 20 2-[8-(2-fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 25 2-[8-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 30 2-[8-(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(2-clorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 35 2-[8-(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 40 2-[5,6-dihidro-8-[2-(metoximetil)fenil]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[5,6-dihidro-8-[2-(metoximetil)fenil]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(metoximetil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo



- (R o S),
- 4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[2-(metoximetil)fenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 5 2-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(2-fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 10 2-[8-(2-fluoro-3-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 15 2-[8-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 20 2-[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 25 2-[8-(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 30 2-[8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 2-[8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 35 2-[8-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 40 2-[8-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 45 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-7-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-

- carbonitrilo,
- 2-[9-(4-fluoro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5H,9H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 5 2-[9-(4-fluoro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5H,9H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazepin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-(1-metiletoxi)-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-(2-metoxietoxi)-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 10 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[9-(4-fluoro-2-metilfenil)-6,7-dihidro-5H,9H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazepin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 15 4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-(1-metiletoxi)-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 20 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-(1-metiletoxi)-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 25 4-metoxi-2-[5,6,7,8-tetrahidro-8-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 4-etoxi-2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-8-hidroxi[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- 2-[8-(2-ciclopropilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (R o S),
- 30 2-[8-(2-ciclopropilfenil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo (S o R),
- 2-[5,6-dihidro-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il]-4-metoxi-1H-indol-5-carbonitrilo,
- tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos,

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

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

- 35 5,6,7,8-tetrahidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, y
- 5,6-dihidro-2-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-indol-2-il]-8-[2-(trifluorometil)fenil]-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazina,
- tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos,

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

Son compuestos preferidos los compuestos 8 y 37, tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos y sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Son compuestos preferidos los compuestos 41, 44 y 50, tautómeros de los mismos y sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Son compuestos preferidos los compuestos 41, 44 y 50.

5 Todas las posibles combinaciones de las realizaciones de interés ya indicadas se consideran incluidas dentro del alcance de esta invención.

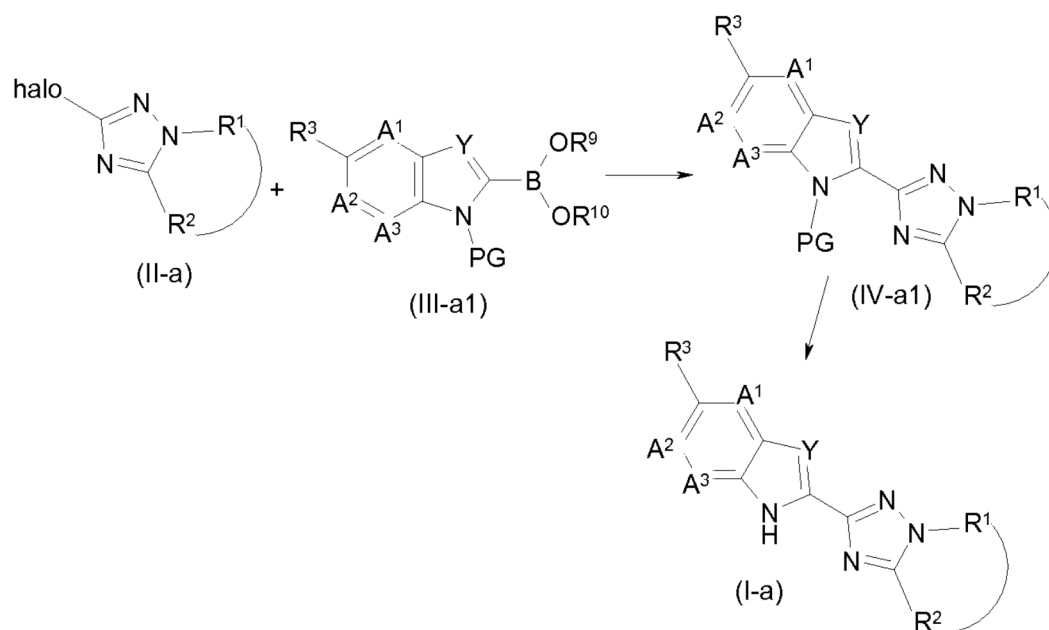
### Preparación de los compuestos

La presente invención también incluye procedimientos para la preparación de compuestos de Fórmula (I) y subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino o carboxilo, en el caso de que éstos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica clásica, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1.999. Los compuestos de Fórmula (I) y los subgrupos de los mismos se pueden preparar por una sucesión de etapas como se describe a continuación. Se preparan en general a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o se preparan por medios clásicos obvios para los expertos en la materia. Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar usando procedimientos sintéticos clásicos usados comúnmente por los expertos en la materia de la química orgánica.

La preparación general de algunos ejemplos típicos se muestra a continuación. El experto observará que en el caso de que se ejemplifique la preparación general en los procedimientos experimentales descritos a continuación para -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1), se pueden usar protocolos de reacción análogos para preparar los correspondientes compuestos con la fórmula (b-2) para -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-; lo mismo es válido para la mayoría de las reacciones descritas para compuestos no protegidos: se pueden usar protocolos de reacción análogos en los compuestos protegidos correspondientes.

#### Procedimiento experimental 1a

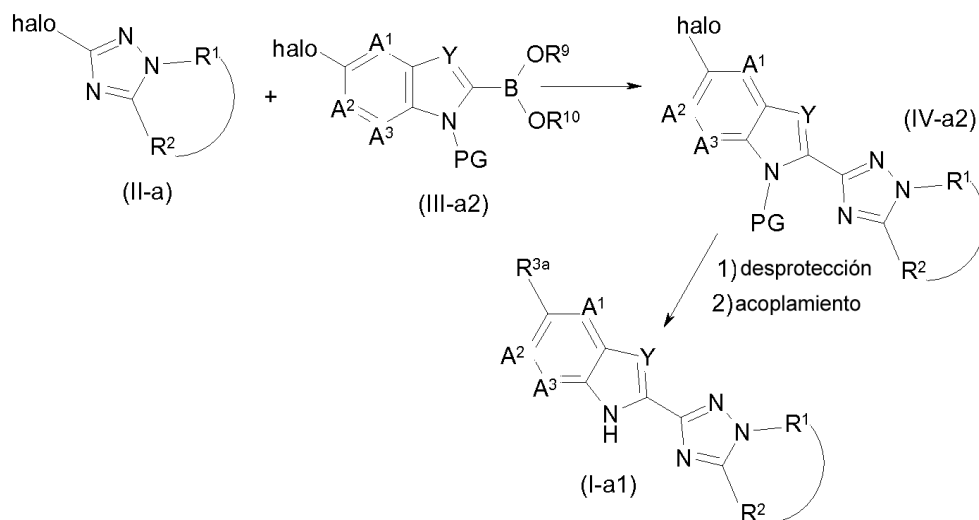
Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en el que X es N, por la presente denominado un compuesto de fórmula (I-a), partiendo de una reacción de Suzuki entre un compuesto intermedio de fórmula (II-a) con un compuesto intermedio de fórmula (III-a1) en el que PG es un grupo protector y B(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>) se refiere al ácido borónico B(OH)<sub>2</sub> o su correspondiente éster boronato, tal como un éster de pinacol. Después de esta primera etapa, se obtiene un compuesto intermedio de fórmula (IV-a1). En una segunda etapa, se realiza una reacción de desprotección de (IV-a1) para obtener un compuesto de fórmula (I-a). En el Esquema 1a, halo se define como Cl, Br o I y todas las demás variables se definen como se mencionó anteriormente.



Esquema 1a

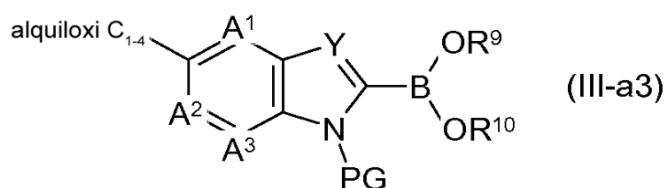
Procedimiento experimental 1b

Un compuesto de fórmula (I-a) en el que  $R^3$  se restringe a que  $R^{3a}$  es ciano o  $Het^1$ , por la presente denominado un compuesto de fórmula (I-a1), también se puede preparar partiendo de una reacción de Suzuki entre un compuesto intermedio de fórmula (II-a) con un compuesto intermedio de fórmula (III-a2) en el que PG es un grupo protector y  $B(OR^9)(OR^{10})$  se refiere al ácido borónico  $B(OH)_2$  o su correspondiente éster boronato, tal como un éster de pinacol. Esta reacción proporciona un compuesto intermedio de fórmula (IV-a2). Un compuesto intermedio de fórmula (IV-a2) se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (I-a1) con una reacción de desprotección seguida por una reacción de acoplamiento para introducir  $R^{3a}$  por reacción de Suzuki con boronatos de arilo o alquilo o por reacciones catalizadas con paladio o cobre conocidas por el experto en la materia, tales como por ejemplo la reacción de Rosenmund-von Braun, la cianurización catalizada por paladio en presencia de cianuro de zinc y el acoplamiento de Buchwald-Hartwig. En el Esquema 1b, halo se define como Cl, Br o I y  $R^{3a}$  se define como ciano o  $Het^1$ . Todas las demás variables se definen como se menciona a continuación.



Esquema 1b

La reacción de Suzuki usada en el Esquema 1b, también se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I-a1) en la que  $R^{3a}$  es alquilo  $C_{1-4}$ . Para obtener estos compuestos, se debería usar (III-a3) como material de partida en vez de (III-a2):



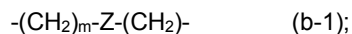
Procedimiento experimental 2

Un compuesto de fórmula (I), en el que:

Y es CH, CF o N;

X es N;

$R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-R^1-R^2-$  con la fórmula (b-1)

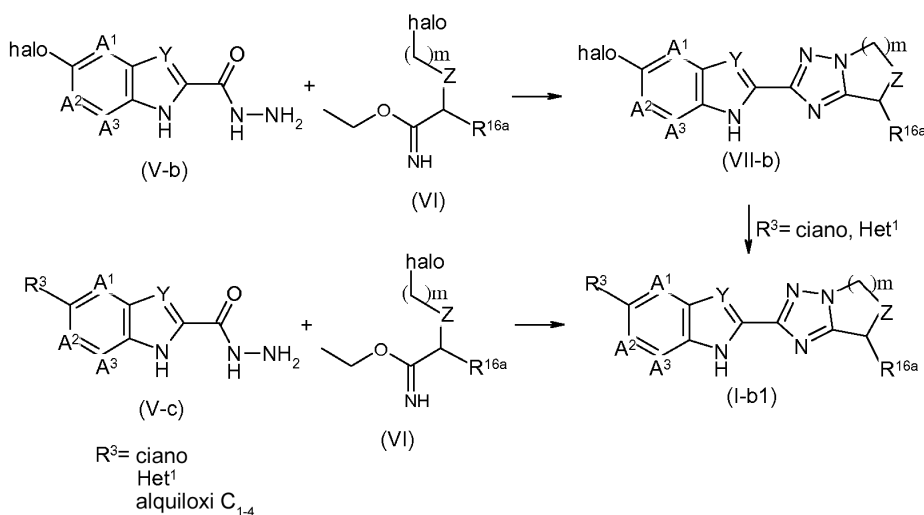


en la que Z es un enlace directo,  $NR^5$  u O y

$R^{16a}$  es hidrógeno,  $Ar^2$ ,  $(C=O)-Ar^2$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor

o  $R^{16a}$  representa adicionalmente hidroxilo,  $OAr^2$  o  $NR^6Ar^2$  siempre que Z sea un enlace directo;

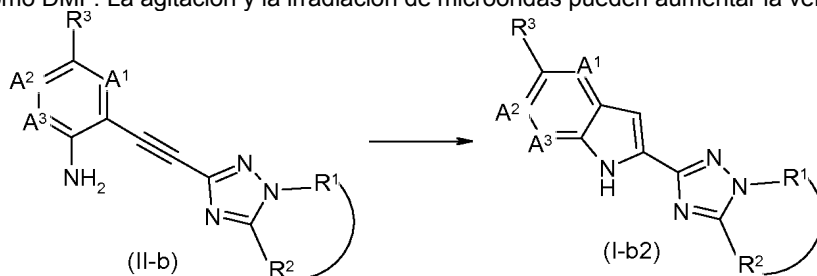
- 5 por la presente denominado (I-b1), se puede preparar, partiendo de una reacción entre un compuesto intermedio de fórmula (V-b) con un compuesto intermedio apropiado de fórmula (VI) para proporcionar un compuesto intermedio de fórmula (VII-b). La reacción se puede realizar en atmósfera protectora tal como, por ejemplo, atmósfera de  $N_2$ . La reacción se realiza típicamente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, metanol. Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo, imidazol. El compuesto intermedio obtenido (VII-b) se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (I-b1) por reacción de Suzuki con boronatos de arilo o alquilo, o por reacciones catalizadas por paladio o cobre conocidas para los expertos en la materia, tal como por ejemplo la reacción de Rosenmund-von Braun, la cianurización catalizada por paladio en presencia de cianuro de cinc y el acoplamiento de Buchwald-Hartwig. Alternativamente, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-b1) en una sola etapa ciclando un compuesto intermedio de fórmula (V-c), teniendo ya el  $R^3$  residual deseado en el sitio, con un compuesto intermedio apropiado de fórmula (VI), en condiciones similares a las descritas anteriormente.
- 10 En el Esquema 2, halo se define como Cl, Br o I.



Esquema 2

### Procedimiento experimental 3

- 20 Un compuesto de fórmula (I) en el que  $Y$  es  $CH$  y  $X$  es  $N$ , por la presente denominado un compuesto de fórmula (I-b2), se puede preparar por una reacción de hidroaminación intramolecular de un compuesto intermedio de fórmula (II-b) en presencia de agua y una sal tal como, por ejemplo, cloruro de potasio en un disolvente inerte adecuado, tal como DMF. La agitación y la irradiación de microondas pueden aumentar la velocidad de la reacción.



25

Esquema 3

### Procedimiento experimental 4

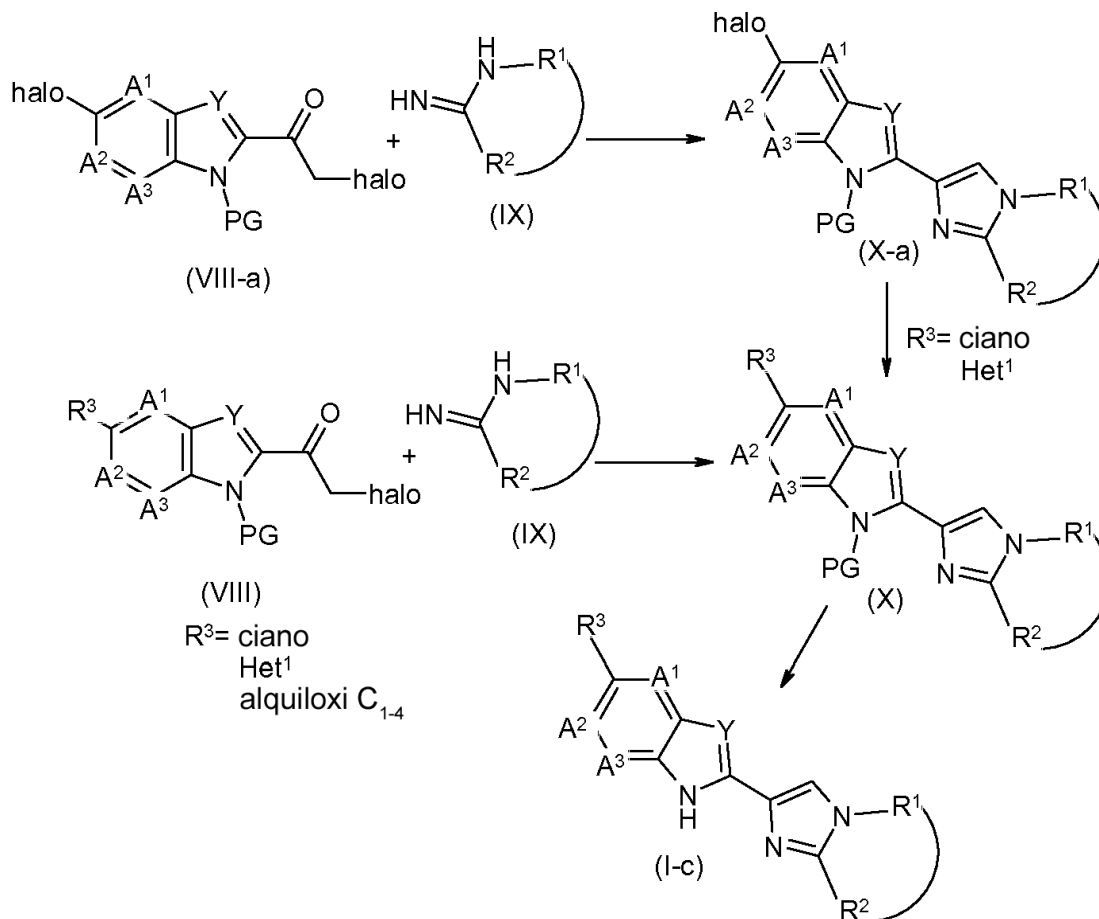
- 30 Un compuesto de fórmula (I) en el que  $X$  es  $CH$ , por la presente denominado un compuesto de fórmula (I-c), se puede preparar, partiendo de una reacción de condensación entre un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en el que  $PG$  es un grupo protector con un compuesto intermedio de fórmula (IX) para proporcionar un compuesto intermedio de fórmula (X), seguido por una reacción de desprotección de compuesto intermedio de fórmula (X) a un

compuesto de fórmula (I-c). La condensación se puede realizar típicamente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, etanol. Opcionalmente, la reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Alternativamente, la secuencia sintética análoga se puede aplicar a un compuesto intermedio de estructura (VIII-a): el compuesto intermedio (X-a) así obtenido se puede convertir con posterioridad en compuesto intermedio (X) por reacción catalizada con cobre con el heterociclo deseado o la reacción catalizada con paladio con cianuro de cinc o por reacción de Suzuki con el derivado adecuado de boro.

5

En algunos casos la secuencia de reacción se puede realizar también sobre los compuestos intermedios no protegidos: en este caso no se sintetiza entonces compuesto intermedio (X). Cuando halo = Cl, una reacción de Filkenstein *in situ*, usando yoduro de sodio y acetona, puede mejorar la reacción final. En el Esquema 4, halo se define como Cl, Br o I.

10

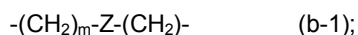


Esquema 4

Procedimiento experimental 5

Un compuesto intermedio de fórmula (II-a), en el que:

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1)



Z es O y

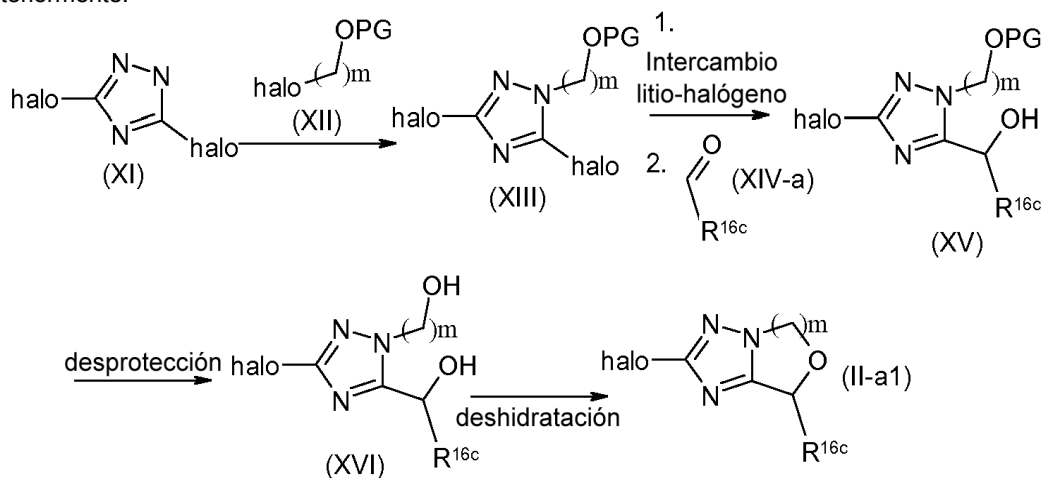
en el que está presente un sustituyente R<sup>16c</sup> que es hidrógeno, Ar<sup>2</sup>, (C=O)-Ar<sup>2</sup>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

20 por la presente denominado un compuesto intermedio de fórmula (II-a1);

se puede preparar como se indica a continuación en el Esquema 5. La reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XI) con un agente alquilante de fórmula (XII), en el que PG es un grupo protector, conduce a un compuesto

intermedio de fórmula (XIII). El intercambio litio-halógeno de (XIII), por ejemplo por tratamiento de (XIII) con *n*-BuLi a una temperatura por debajo de  $-50^{\circ}\text{C}$ , seguido por enfriamiento rápido con un compuesto intermedio de fórmula (XIV-a) proporciona un compuesto intermedio de fórmula (XV). La desprotección del compuesto intermedio de fórmula (XV) conduce a compuesto intermedio de fórmula (XVI). Este compuesto intermedio se puede ciclar (deshidratación) de manera intramolecular en medio ácido tal como, por ejemplo, ácido *para*-toluenosulfónico, en un disolvente adecuado tal como tolueno o xileno a temperaturas de reflujo (condiciones Dean-Stark) para proporcionar el compuesto intermedio requerido de fórmula (II-a1). El grupo protector PG se debería seleccionar según la técnica conocida para superar las condiciones de reacciones de las etapas que conducen a compuesto intermedio (XV), por ejemplo un grupo tetrahidropiraniilo. Las condiciones de desprotección para proporcionar compuesto intermedio (XVI) se pueden realizar según procedimientos conocidos en la técnica. Se apreciará por los expertos en la materia que cuando  $\text{R}^{16\text{c}}$  es  $(\text{C}=\text{O})\text{-Ar}^2$  o alquilcarbonilo  $\text{C}_{1-4}$ , se requiere que el grupo carbonilo se bloquee mediante grupos protectores. Después de la reacción, se pueden desproteger los grupos carbonilo protegidos.

En el Esquema 5, halo se define como Cl, Br o I y todas las demás variables se definen como se mencionó anteriormente.



15

#### Procedimiento experimental 6

Un compuesto intermedio de fórmula (II-a), en el que:

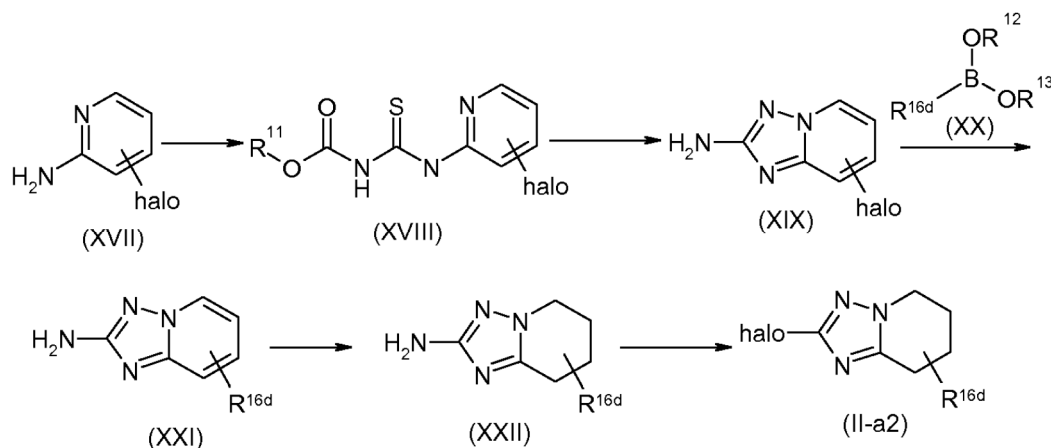
Z es un enlace directo;

$m=3$  y

20 en el que está presente un sustituyente  $\text{R}^{16\text{d}}$  que es  $\text{Ar}^2$  o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

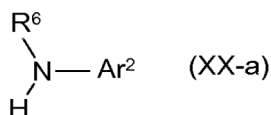
se puede preparar según el Esquema 6. La reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XVII) con un compuesto intermedio de isotiocianato de alcoxycarbonilo tal como, por ejemplo, isotiocianato de alcoxycarbonilo conduce a un compuesto intermedio de fórmula (XVIII). El tratamiento de un compuesto intermedio de fórmula (XVIII) con hidroxilamina proporciona un compuesto intermedio de fórmula (XIX). Un compuesto intermedio de fórmula (XIX) se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (XXI) por reacciones de Suzuki. La reducción de un compuesto intermedio de fórmula (XXI) por hidrogenación reductora conduce a compuesto intermedio de fórmula (XXII). Este compuesto intermedio de fórmula (XXII) se puede convertir en el compuesto intermedio requerido de fórmula (II-a2) usando condiciones típicas conocidas para los expertos en la materia. En el Esquema 7, halo se define como Cl, Br o I,  $\text{R}^{11}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  $\text{B}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$  se refiere al ácido borónico  $\text{B}(\text{OH})_2$  o su correspondiente éster de boronato, tal como un éster de pinacol. Todas las demás variables se definen como se mencionó anteriormente.

30



Esquema 6

- 5 Un compuesto intermedio de fórmula (II-a2) en el que  $\text{R}^{16d}$  es  $\text{NR}^6\text{-Ar}^2$  se puede preparar por un protocolo de reacción análogo como se describe en el Esquema 7 en el que el compuesto intermedio de fórmula (XX) es reemplazado por un compuesto intermedio de fórmula (XX-a) y reaccionará en condiciones de Buchwald.



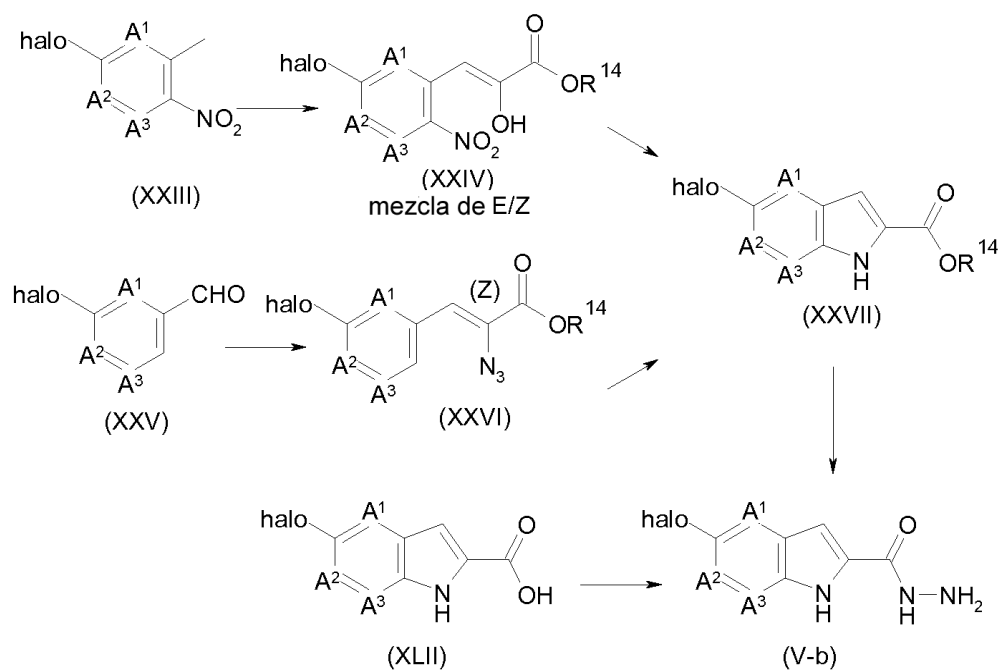
Similar, un compuesto intermedio de fórmula (II-a2) en el que  $\text{R}^{16d}$  es  $\text{OAr}^2$  se puede preparar por una reacción a base de paladio.

- 10 Un protocolo de reacción análogo como se describe en el esquema 6 también se puede usar para preparar compuestos de fórmula (II-a2) en los que  $\text{R}^{16d}$  es hidrógeno. En este caso se usa 2-aminopiridina como el material de partida.

#### Procedimiento experimental 7

- 15 Un compuesto intermedio de fórmula (V-b), en el que halo se define como Cl, Br o I, se puede preparar como se indica a continuación en el Esquema 7. Los compuestos intermedios de fórmula (XXVII) se pueden preparar siguiendo las explicaciones descritas en la patente internacional WO 2005/085245 y la síntesis de indol de Reissert (Reissert, *Chemische Berichte* 1.897, 30, 1.030) partiendo de un compuesto intermedio de fórmula (XXIII). Alternativamente, un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) también se puede preparar en dos etapas partiendo de un compuesto intermedio de fórmula (XXV) siguiendo J. Med. Chem. 2.004, 5.298-5.310 y la patente internacional WO 2010/065310. La reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) con hidrazina proporciona el compuesto intermedio requerido de fórmula (V-b). Alternativamente, también se puede obtener compuesto intermedio (V-b) en una sola etapa por la reacción de un ácido tal como (XLII) con hidrazina en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como por ejemplo CDI (carbonildiimidazol). En el Esquema 7, halo se define como Cl, Br o I,  $\text{R}^{14}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y todas las demás variables se definen como anteriormente.



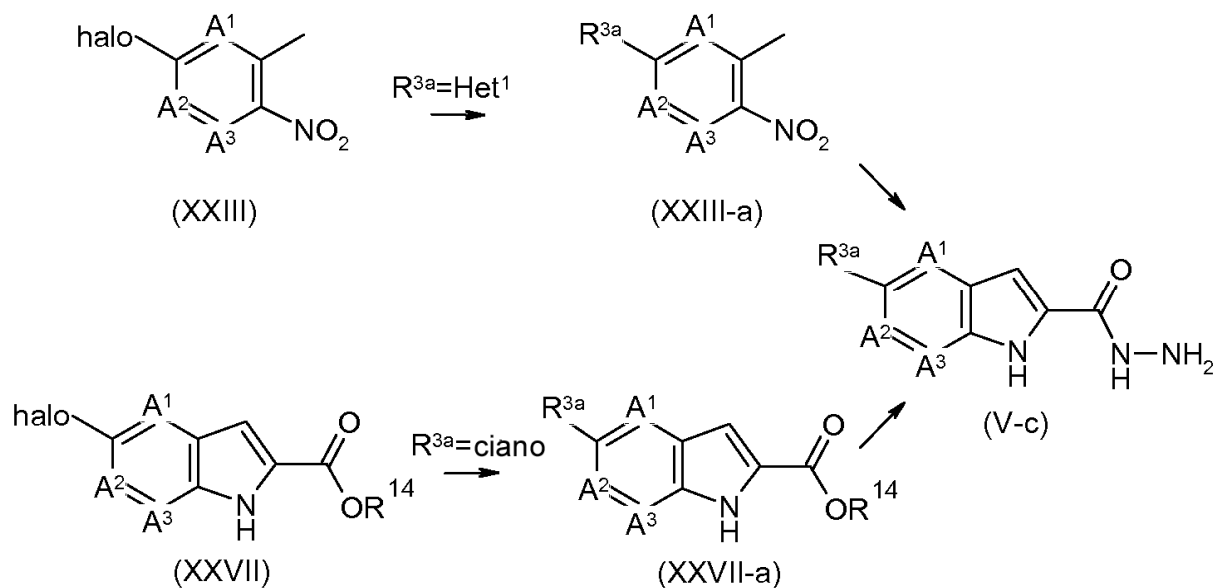


Esquema 7

5 Alternativamente, un compuesto intermedio de fórmula (V-c), en el que el  $\text{R}^{3a}$  residual = ciano o  $\text{Het}^1$  ya está en el sitio, se puede preparar como se indica a continuación en el Esquema 7a. Para  $\text{R}^{3a} = \text{Het}^1$ , se puede convertir compuesto intermedio (XXIII) en compuesto intermedio (XXIII-a) por métodos conocidos para el experto en la materia, tal como por ejemplo sustitución del halógeno con el heterociclo deseado. El compuesto intermedio (XXIII-a) puede experimentar después una secuencia sintética similar a la indicada en el Esquema 7, para proporcionar compuesto intermedio (V-c).

10 El compuesto intermedio (V-c) también se puede obtener intercambiando el grupo halo por  $\text{R}^{3a} = \text{ciano}$  en el compuesto intermedio (XXVII). Esto se puede conseguir por ejemplo por cianuración catalítica en presencia de cianuro de cinc y un catalizador de paladio. El compuesto intermedio (XXVII-a) se puede convertir después en compuesto intermedio (V-c) mediante una secuencia sintética similar a la indicada en el Esquema 7. El experto en la materia apreciará que puede ser necesaria la protección del nitrógeno del indol. En el Esquema 7a halo es F, Cl, Br o I.

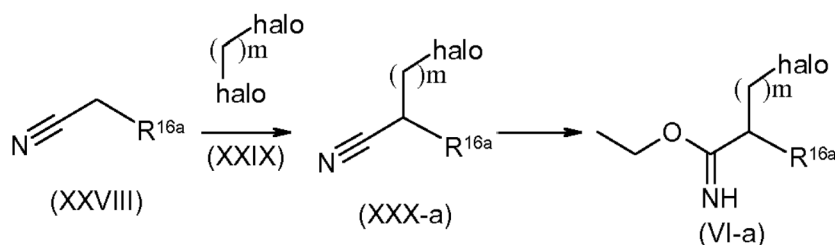
15



Esquema 7a

Procedimiento experimental 8

- 5 Un compuesto intermedio de fórmula (VI), en el que Z es un enlace directo, por la presente denominado (VI-a) se puede preparar como se indica a continuación en el Esquema 8. La reacción de un compuesto intermedio con fórmula (XXVIII) con un agente alquilante de fórmula (XXIX) conduce a compuesto intermedio de fórmula (XXX). Este compuesto intermedio se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (VI-a) usando condiciones de reacción típicas conocidas para los expertos en la materia. En el Esquema 8, halo se define como Cl, Br o I y todas las demás variables son como se definió anteriormente.

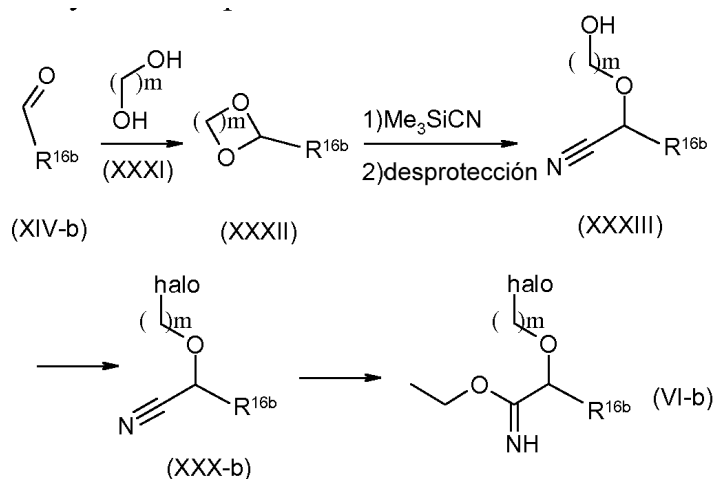


10

Esquema 8

Procedimiento experimental 9

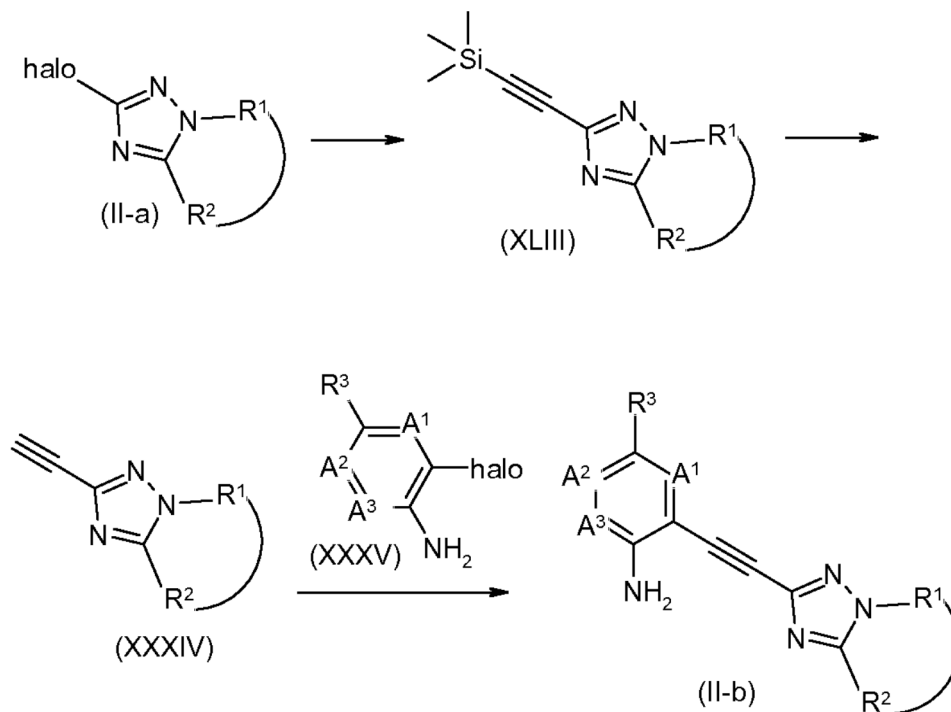
- 15 Un compuesto intermedio de fórmula (VI), en el que Z es O, por la presente denominado (VI-b) se puede preparar según el Esquema 9. La reacción de un compuesto intermedio con fórmula (XIV-b) con un agente dialcoxi de fórmula (XXXI) conduce a compuesto intermedio de fórmula (XXXII). La reacción de este compuesto intermedio con cianuro de trimetilsililo en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo yoduro de cinc, seguido por una reacción de desprotección proporciona un compuesto intermedio de fórmula (XXXIII). El tratamiento de un compuesto intermedio de fórmula (XXXIII) con un agente halogenante tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>) conduce a un compuesto intermedio de fórmula (XXX-b). Este compuesto intermedio se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (VI-b) usando condiciones de reacción típicas conocidas para los expertos en la materia. En el Esquema 9, halo se define como Cl, Br o I y todas las demás variables se definen como anteriormente. R<sup>16b</sup> es hidrógeno, Ar<sup>2</sup>, (C=O)-Ar<sup>2</sup>, alquilcarbonylo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor.
- 25 El experto observará que se puede requerir que los grupos carbonilo se bloqueen mediante grupos protectores. Se pueden desproteger después de reacción.



Esquema 9

Procedimiento experimental 10

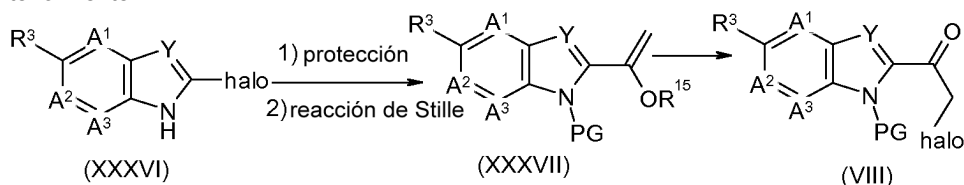
- 5 Un compuesto intermedio de fórmula (II-b) se puede preparar partiendo de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) como se indica a continuación en el Esquema 10. El compuesto intermedio de fórmula (XXXIV) se puede preparar por la reacción de Sonogashira a partir de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) usando condiciones de reacción típicas conocidas para los expertos en la materia, seguido por una reacción de desprotección. El
- 10 compuesto intermedio de fórmula (XXXIV) se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (II-b) por otra reacción de Sonogashira con un compuesto intermedio de fórmula (XXXV). En el Esquema 10, halo se define como Cl, Br o I y todas las demás variables se definen como anteriormente.



Esquema 10

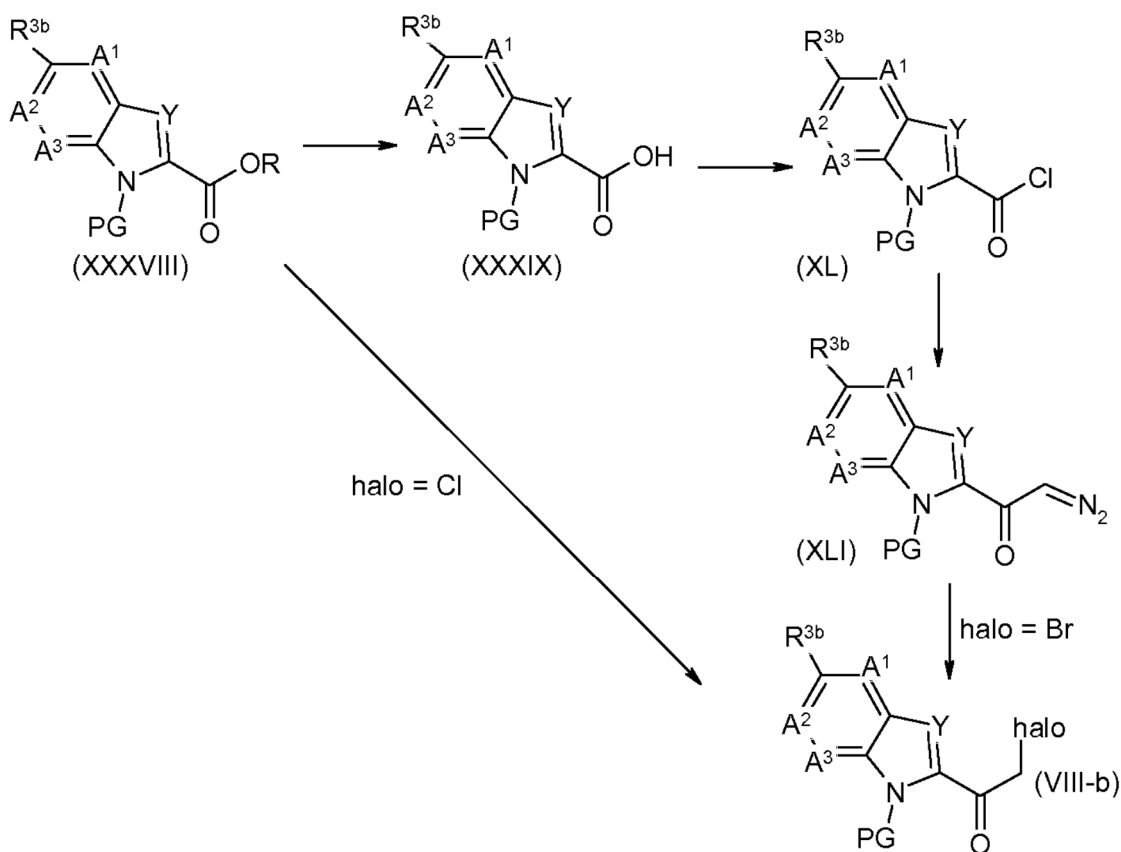
15 Procedimiento experimental 11

Un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en el que PG es un grupo protector se puede preparar como se indica a continuación en el Esquema 11. La protección de un compuesto intermedio de fórmula (XXXVI) seguido por la reacción de Stille conduce a compuesto intermedio de fórmula (XXXVII) usando condiciones de reacción típicas conocidas para los expertos en la materia. Este compuesto intermedio se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (VIII) usando un agente halogenante tal como, por ejemplo, *N*-bromosuccinimida. En el Esquema 11, halo se define como Cl, Br o I, R<sup>15</sup> es alquilo y todas las demás variables se definen como anteriormente.



Esquema 11

Alternativamente, un compuesto intermedio de fórmula (VIII), donde R<sup>3b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, ciano y Het<sup>1</sup> o un halógeno tal como Cl, Br o I, por la presente denominado compuesto intermedio (VIII-b), se puede preparar mediante una síntesis de 4 etapas, partiendo de éster (XXXVIII). En la primera etapa, el éster puede experimentar hidrólisis en condiciones estándar, tal como por ejemplo tratando el compuesto intermedio en presencia de un hidróxido tal como hidróxido de litio (LiOH). En la segunda etapa, el éster se debería convertir en el correspondiente cloruro de acilo usando un reactivo adecuado, tal como por ejemplo cloruro de oxalilo. El compuesto intermedio (XL) así obtenido se puede tratar secuencialmente con trimetilsilildiazometano, seguido por ácido bromhídrico, para proporcionar una reacción de Claisen de cloroacetato (Wang et al. Synlett 2.000, 6, 902) para proporcionar en una etapa compuesto intermedio (VIII) donde halo es Cl. El Esquema 11a resume la ruta sintética; PG es un grupo protector adecuado para indoles y R<sup>3b</sup> es ciano, Het<sup>1</sup>, Br, Cl o I.



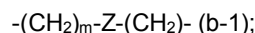
## Esquema 11a

Procedimiento experimental 12

Un compuesto intermedio de fórmula (IX) en el que:

$R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-R^1-R^2-$  con la fórmula (b-1)

5



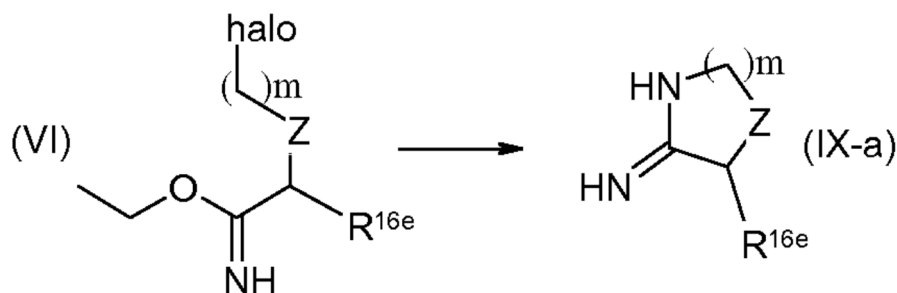
Z es un enlace directo u O y

en el que está presente un sustituyente  $R^{16e}$  que es hidrógeno,  $Ar^2$ ,  $(C=O)-Ar^2$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor

10 o  $R^{16e}$  representa adicionalmente hidroxilo,  $OAr^2$  o  $NR^6Ar^2$  siempre que Z sea un enlace directo;

por la presente denominado un compuesto intermedio de fórmula (IX-a),

se puede preparar por una reacción de condensación de un compuesto intermedio de fórmula (VI) con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, amoníaco ( $NH_3$ ). En el Esquema 12, halo se define como Cl, Br o I y todas las demás variables se definen como anteriormente.



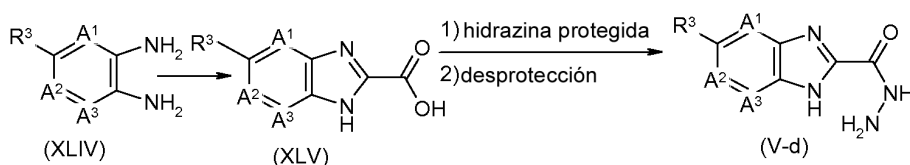
15

## Esquema 12

Procedimiento experimental 13

20 Un compuesto intermedio de fórmula (V-d) se puede preparar según el Esquema 13. La condensación de un compuesto intermedio de fórmula (XLIV) con un compuesto intermedio de tricloroacetimidato tal como, por ejemplo, 2,2,2-tricloroacetimidato de etilo conduce a un compuesto intermedio de fórmula (XLV). Este compuesto intermedio puede ser activado por acoplamiento de reactivos tales como, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o 3-óxidohexafluorofosfato de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazol-1-ilo (HBTU) y condensado con un compuesto intermedio de hidrazina protegida tal como, por ejemplo, carbazato de *tert*-butilo, seguido por una

25 reacción de desprotección para proporcionar el compuesto intermedio requerido de fórmula (V-d). En el Esquema 13, todas las variables se definen como anteriormente.

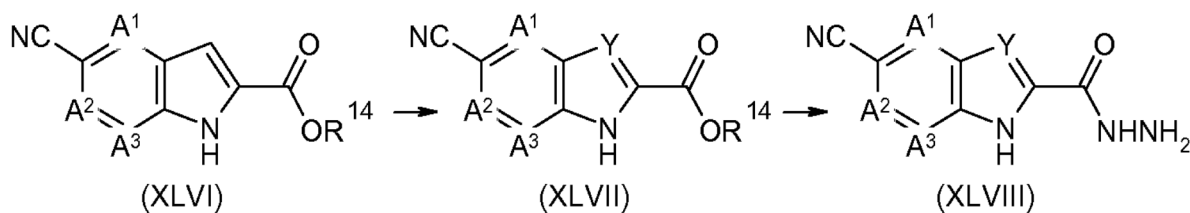


## Esquema 13

30 Procedimiento experimental 14

Un compuesto intermedio de fórmula (XLVIII), en el que Y es CF, se puede preparar partiendo de compuesto intermedio éster (XLVI) por métodos de fluoración de indol conocidos, tales como por ejemplo las condiciones descritas en la patente internacional WO 2010/045188. El compuesto intermedio (XLVII) se puede convertir después en compuesto intermedio (XLVIII) por ejemplo mediante la reacción con hidrazina. En el Esquema 14, Y es CF y  $R^{14}$

35 es una cadena alquílica apropiada.



Esquema 14

5 Todos los materiales de partida se pueden obtener comercialmente o pueden ser preparados por los expertos en la materia.

Para obtener las formas de sal HCl de los compuestos, se pueden usar diversos procedimientos conocidos para los expertos en la materia. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre se puede disolver en DIPE o Et<sub>2</sub>O y con posterioridad, se puede añadir gota a gota una disolución de HCl 6 N en 2-propanol o una disolución de HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O. Se agita la mezcla típicamente durante 10 minutos después de lo cual se puede separar por filtración el producto. Normalmente la sal de HCl se seca a vacío.

En el caso de que sea necesario o se desee, se puede realizar una o más cualesquiera de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

15 Los compuestos de Fórmula (I), cualquier subgrupo de los mismos, sales de adición, solvatos y formas isómeras estereoquímicas de los mismos se pueden convertir en más compuestos según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

Se apreciará por los expertos en la materia que en los procedimientos descritos anteriormente se puede requerir que los grupos funcionales de los compuestos intermedios se bloqueen mediante grupos protectores. En el caso de que se bloquearan los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores, pueden ser desprotegidos después de una etapa de reacción.

En todas estas preparaciones, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, purificar además según metodologías conocidas en general en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía. En particular, los estereoisómeros se pueden aislar de manera cromatográfica usando una fase estacionaria quirral tal como, por ejemplo, AD Chiralpak® (amilosa-carbamato de 3,5-dimetilfenilo) o AS Chiralpak®, ambas adquiridas en Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón, o por Cromatografía de Fluidos Supercríticos (SFC, por sus siglas en inglés).

Las formas quirralmente puras de los compuestos de Fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Es por lo tanto que las formas quirralmente puras de los compuestos intermedios y sus formas de sal son útiles en particular en la preparación de compuestos quirralmente puros de Fórmula (I). También las mezclas enantiómeras de los compuestos intermedios son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) con la correspondiente configuración.

### Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención modulan la actividad de la  $\gamma$ -secretasa. Los compuestos según la invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de EA, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide; preferiblemente EA.

Los compuestos según la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en: EA, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide.

Como se usa en la presente memoria, el término "modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa" se refiere a un efecto sobre el tratamiento de APP mediante el complejo de la  $\gamma$ -secretasa. Preferiblemente, se refiere a un efecto en el que la velocidad total del tratamiento de APP permanece esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en que se cambian las cantidades relativas de los productos tratados, más preferiblemente de tal manera que se reduzca la cantidad del péptido a $\beta$ 42 producido. Por ejemplo, se puede producir una especie A $\beta$

diferente (por ejemplo, Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en vez de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo, se cambia la relación de Abeta-40 a Abeta-42, preferiblemente se aumenta).

5 Se ha demostrado previamente que el complejo de la  $\gamma$ -secretasa también está implicado en el tratamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña una función crucial en los procedimientos de desarrollo (por ejemplo, revisado en Schweisguth F (2.004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de los moduladores de la  $\gamma$ -secretasa en la terapia, parece ventajoso en particular no interferir con la actividad del tratamiento de Notch de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa para evitar efectos secundarios no deseados putativos. Mientras los inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa muestran efectos secundarios debido a la inhibición concomitante del tratamiento de la Notch, los moduladores de la  $\gamma$ -secretasa pueden presentar la ventaja de disminuir de manera selectiva la producción de formas altamente agregables y neurotóxicas de A $\beta$ , es decir, A $\beta$ 42, sin disminuir la producción de formas menos agregables, más pequeñas, de A $\beta$ , es decir, A $\beta$ 38 y sin la inhibición concomitante de tratamiento de Notch. Así, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de tratamiento de Notch del complejo de la  $\gamma$ -secretasa.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se destina a referirse a todos los procedimientos, en los que puede haber un enlentecimiento, interrupción, detención o parada del progreso de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

20 La invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para uso como un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para uso en la modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa.

25 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en: EA, TBI, demencia pugilística, MCI, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide.

30 En una realización, dicha enfermedad o afección es preferiblemente EA.

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

35 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades.

40 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de enfermedades o afecciones mediadas por  $\gamma$ -secretasa.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.

45 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa.

50 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula (I) general, los tautómeros y las formas estereoisómeras de los mismos y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades

mencionadas anteriormente.

5 En la invención, se proporciona preferencia particular a compuestos de Fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos con un valor de  $IC_{50}$  para la inhibición de la producción de péptido A $\beta$ 42 menor que 1.000 nM, preferiblemente menor que 100 nM, más preferiblemente menor que 50 nM, incluso más preferiblemente menor que 20 nM cuando se determina por un ensayo adecuado, tal como el ensayo usado en los Ejemplos a continuación.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

10 A la vista de la utilidad del compuesto de Fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un tautómero o una forma estereoisómera de los mismos, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

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

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

20 Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podían determinar la cantidad terapéutica diaria eficaz de los resultados de ensayo presentados en adelante. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también referido en la presente como el ingrediente activo, que se requiere para conseguir un efecto de manera terapéutica variará por supuesto en base caso a caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y afección del receptor y la enfermedad particular o la enfermedad que se esté tratando.

30 Un método para el tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo en un régimen de entre uno y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferiblemente previamente a la administración. Como se describe en la presente memoria a continuación, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas por procedimientos conocidos usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

35 Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma, se pueden administrar solos o en asociación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El tratamiento asociado incluye la administración de una formulación de dosis farmacéutica única que contiene un compuesto de Fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como administración del compuesto de Fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico al paciente juntos en una composición de dosis oral única tal como un comprimido o una cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosis oral separadas.

40 Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible que se presente como una composición farmacéutica.

45 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la Fórmula (I).

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

50 Para facilidad de administración, se pueden formular los compuestos objetivo en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la Fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma isómera estereoquímicamente de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas



las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos de manera sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosis unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos normales empleados tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosis unitaria orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. Las disoluciones inyectables que contienen compuestos de la Fórmula (I) se pueden formular en un aceite para acción prolongada. Los aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de éstos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones de forma sólida que se destinan a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar en diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, en una *spot-on*, como un ungüento. Las sales de adición de ácido o de base de compuestos de la Fórmula (I) debido a su solubilidad en agua aumentada sobre la forma de base o de ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas ya mencionadas en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. Forma farmacéutica unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos. Como los compuestos de acuerdo con la invención son potentes compuestos administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral son especialmente ventajosas.

Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas hidroxialquil-sustituidas, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. También los disolventes conjuntos tales como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

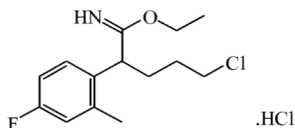
### Ejemplos

De ahora en adelante, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "LCMS" significa Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas; "HPLC" significa Cromatografía Líquida de Alta Realización; "disol." significa disolución (o disoluciones); "c. o." significa capa o capas orgánicas; "sat." significa saturado; "ac." significa acuoso; "t. a." significa temperatura ambiente; "AcOH" significa ácido acético; "p. f." significa punto de fusión; "N<sub>2</sub>" significa nitrógeno, "FI" significa fase inversa; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "EtOAc"



Se añadió MTBE y se agitó la suspensión resultante a t. a. durante 2 h. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con MTBE y se secó a vacío. Rendimiento: 7,72 g de compuesto intermedio 2 (46% de rendimiento; .HCl).

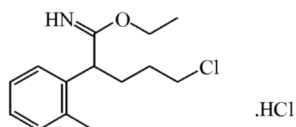
c) Preparación de compuesto intermedio 3



5

Partiendo de (4-fluoro-2-metil-fenil)acetonitrilo, se preparó compuesto intermedio 3 (.HCl) usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo A1.

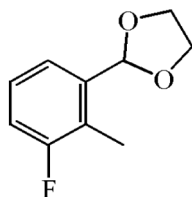
d) Preparación de compuesto intermedio 4



10

Partiendo de o-tolilacetonitrilo, se preparó compuesto intermedio 4 (.HCl) usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo A1.

e) Preparación de compuesto intermedio 5

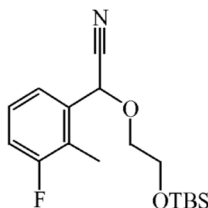


15

Una mezcla de 3-fluoro-2-metilbenzaldehído (50 g, 3,62 mmoles), etilenglicol (101 ml, 1.810 mmoles) y PTSA (6,23 g, 36,2 mmoles) en tolueno (308 ml) se hizo hervir a reflujo durante la noche usando un aparato Dean Stark. Se lavó la mezcla de reacción con una disol., sat., de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la c. o. (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 60 g de compuesto intermedio 5 (91% de rendimiento).

20

f) Preparación de compuesto intermedio 6

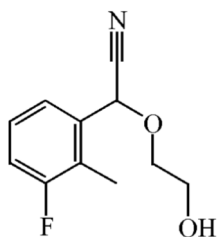


Se añadió yoduro de cinc (3,5 g, 0,011 moles) en una porción a una disol., agitada y enfriada (-20 °C) de compuesto intermedio 5 (40 g, 0,22 moles) y TMSCN (29 ml, 0,231 moles) en DCM (151 ml). Se dejó que la m. r. alcanzara t. a. y se agitó durante 90 min, después se trató con una disol., sat., de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la capa bifásica y se lavó la c. o. con salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar un aceite, que se usó como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 55 g como una mezcla de compuesto intermedio 6 y el correspondiente alcohol desprotegido.

25

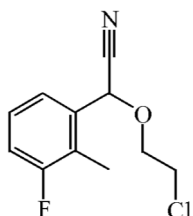
30

g) Preparación de compuesto intermedio 7



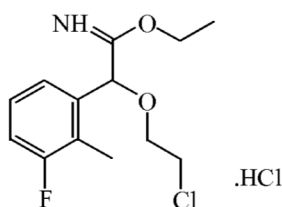
- 5 Se añadió TBAF (1 M en THF, 58,6 ml, 0,0586 moles) a una disol., de compuesto intermedio 6 (mezcla del compuesto deseado y el alcohol no protegido, 33 g) en THF (66 ml). Después de 1 h a t. a. se concentró la m. r. a vacío. Se añadió agua (100 ml) y DCM (500 ml) al residuo y se separaron las capas. Se lavó la c. o. con agua (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite, que se purificó por filtración por un tapón de sílice (eluyente: DCM/(MeOH al 10% en DCM) 98/2). Rendimiento: 22,3 g de compuesto intermedio 7 (91% de rendimiento).

h) Preparación de compuesto intermedio 8



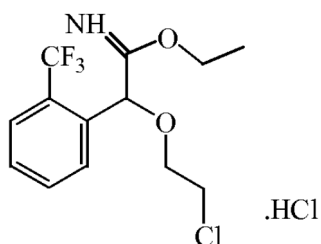
- 10 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (6 ml, 82,8 mmoles) a una disol., caliente (60°C) de compuesto intermedio 7 (13,7 g, 65,5 mmoles) y piridina (52,4 ml, 649 mmoles) en DCE (172 ml). Después de 2 h de agitación a 60°C se dejó enfriar la m. r. y después se vertió sobre agua de hielo. Se separaron las capas y se trató la c. o. dos veces con HCl 1 M, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite, que fue suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa. Rendimiento: 13 g de compuesto intermedio 8 (87% de rendimiento).

i) Preparación de compuesto intermedio 9



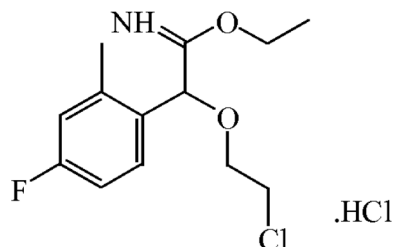
- 20 Se disolvió compuesto intermedio 8 (9 g, 39,5 mmoles) en EtOH (28 ml) a t. a. en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se enfrió la disol., a una temperatura entre -15 y -10°C, después se añadió gota a gota cloruro de acetilo (22,5 ml, 316 mmoles) a la disol. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a t. a., después se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPE gota a gota. Se filtró el precipitado blanco resultante y se secó a vacío. Rendimiento: 12 g de compuesto intermedio 9 (98% de rendimiento; HCl).

25 j) Preparación de compuesto intermedio 10



Partiendo de 2-trifluorometilbenzaldehído, se preparó compuesto intermedio 10 (.HCl) usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 9.

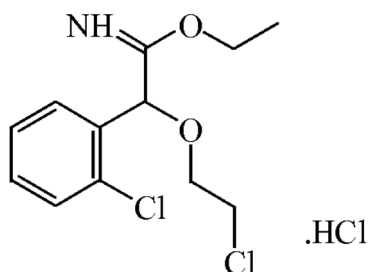
k) Preparación de compuesto intermedio 11



5

Partiendo de 4-fluoro-2-metilbenzaldehído, se preparó compuesto intermedio 11 (.HCl) usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 9.

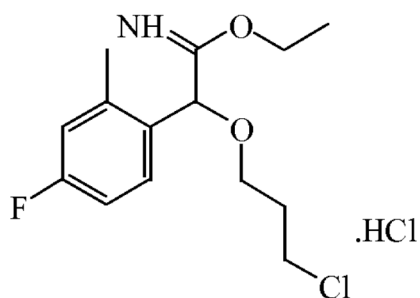
1) Preparación de compuesto intermedio 12



10

Partiendo de 2-clorobenzaldehído, se preparó compuesto intermedio 12 (.HCl) usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 9.

n) Preparación de compuesto intermedio 14

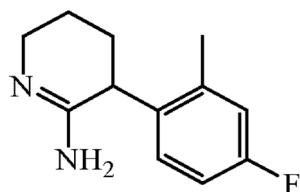


15

Partiendo de 4-fluoro-2-metilbenzaldehído y 1,3-propanodiol, se preparó compuesto intermedio 14 (.HCl) usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 9.

Ejemplo A2

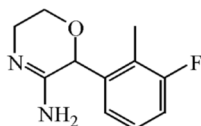
a) Preparación de compuesto intermedio 15



20

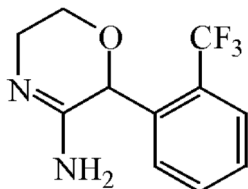
- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 3 (2,5 g, 8,1 mmoles) en una disol., 7 M de NH<sub>3</sub> en MeOH (4 ml) se agitó en un vial cerrado a t. a. durante 5 días. Se separó por filtración el sólido y se evaporó el líquido filtrado a vacío. Se absorbió el residuo en DCM y se lavó con una disol., ac., de NaOH 1 N. Se separó la c. o., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a vacío. Rendimiento: 1,4 g de compuesto intermedio 15 (84% de rendimiento) usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación de compuesto intermedio 16



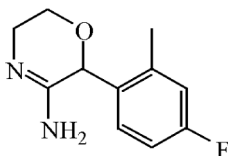
- 10 Se agitó el compuesto intermedio 9 (12 g, 38,685 mmoles) en NH<sub>3</sub> (7 M en MeOH, 32 ml) en vial cerrado durante el fin de semana a 50°C. Después se dejó que la m. r. alcanzara t. a., después se concentró. Se añadió DCM y se separó por filtración el precipitado blanco obtenido. Se suspendió el residuo en CH<sub>3</sub>CN/DIPE, se separó por filtración el sólido y se secó a vacío. Rendimiento: 6,6 g de compuesto intermedio 16 (82% de rendimiento).

c) Preparación de compuesto intermedio 17



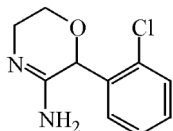
- 15 Partiendo de compuesto intermedio 10, se preparó compuesto intermedio 17 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16 (70% de rendimiento).

d) Preparación de compuesto intermedio 18



- 20 Partiendo de compuesto intermedio 11, se preparó compuesto intermedio 18 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16 (46% de rendimiento).

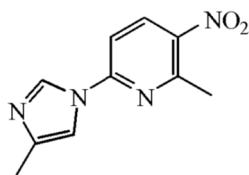
e) Preparación de compuesto intermedio 19



- 25 Partiendo de compuesto intermedio 12, se preparó compuesto intermedio 19 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 16 (89% de rendimiento).

Ejemplo A3

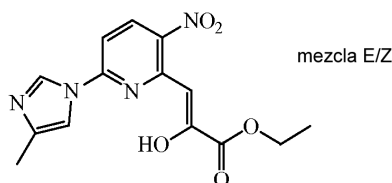
- 30 a) Preparación de compuesto intermedio 20



5 Se añadió 4-metilimidazol (6,14 g, 73,3 mmoles) a una disol., de 2-cloro-5-nitro-6-picolina (4,3 g, 24,42 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (64,5 ml). Se agitó la m. r. a 100 °C en un tubo de presión durante 16 h. Se enfrió la m. r. a t. a. y se evaporaron los disolventes a vacío. Se lavó el residuo con agua y se extrajo con DCM. Se separó la c. o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se precipitó el producto de DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 4,4 g de compuesto intermedio 20 (82% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

10

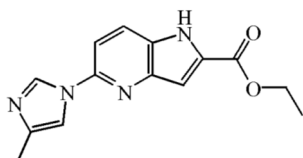
b) Preparación de compuesto intermedio 21



15 Se añadió oxalato de dietilo (19 ml, 141,1 mmoles) a una disol., etanólica al 24% en peso enfría en baño de hielo de etóxido de potasio (9,5 ml, 24,2 mmoles) en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la m. r. a esa temperatura durante 30 min. Con posterioridad, se añadió una disol., de compuesto intermedio 20 (4,4 g, 20,16 mmoles) en THF (53 ml) gota a gota. Se agitó la m. r. a t. a. durante 2 h, después se añadió una disol., de NH<sub>4</sub>Cl ac., sat., (150 ml) a la m. r. enfría con un baño de hielo. Se agitó la m. r. a t. a. durante 30 min. Se precipitó el sólido y se separó por filtración y se lavó con EtOH/agua, después con DIPE y CH<sub>3</sub>CN y se secó a vacío. Rendimiento: 3,5 g de compuesto intermedio 21 como una mezcla E/Z como un sólido amarillo (54% de rendimiento).

20

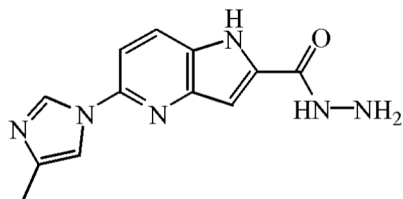
c) Preparación de compuesto intermedio 22



25 A una disol., de compuesto intermedio 21 (3,5 g, 11 mmoles) en THF (88 ml) y EtOH (33 ml) se añadió una disol., de NH<sub>4</sub>Cl sat., ac., (50 ml) con agitación vigorosa. Se añadió hierro (3 g, 54,1 mmoles) en pequeñas porciones a la mezcla a t. a. y después se calentó la m. r. para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. Se enfrió la m. r. y se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó con THF/EtOH (1/1) caliente. Se evaporó el líquido filtrado a vacío y se agitó el residuo y se hizo hervir a reflujo en agua (100 ml). Se separó por filtración el sólido, se lavó con agua caliente y se secó a vacío. Rendimiento: 2,1 g de compuesto intermedio 22 (70% de rendimiento).

30

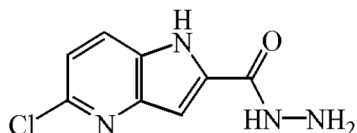
d) Preparación de compuesto intermedio 23



Se añadió hidrato de hidrazina (1,8 ml, 37 mmoles) a una disol., de compuesto intermedio 22 (1 g, 3,7 mmoles) en EtOH (10 ml) y se agitó la m. r. a reflujo. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con EtOH, seguido por DIPE y se secó a vacío. Rendimiento: 729 mg de compuesto intermedio 23 (77% de rendimiento).

## Ejemplo A4

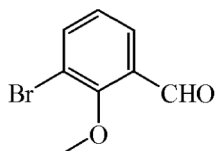
## 5 Preparación de compuesto intermedio 24



Partiendo de 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina, se preparó compuesto intermedio 24 según los procedimientos como se describe en el ejemplo A3.

## 10 Ejemplo A5

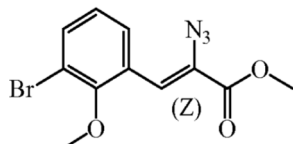
## a) Preparación de compuesto intermedio 25



Se añadieron  $K_2CO_3$  (13,51 g, 97,75 mmoles) y  $CH_3I$  (2,43 ml, 39,1 mmoles) a una disol., de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (6,55 g, 32,58 mmoles) en DMF (164 ml). Se agitó la m. r. a t. a. durante 18 h. Se vertió la mezcla en una disol., de HCl 1 N y se extrajo la capa ac., con EtOAc. Se separó la c. o., se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 7 g de compuesto intermedio 25 (99% de rendimiento) como un aceite pardorange.

15

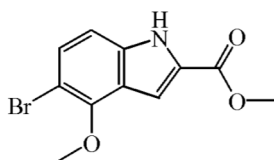
## b) Preparación de compuesto intermedio 26



20 Se añadió metóxido de sodio (7,61 ml, 33,28 mmoles, disol., al 25% p/p en MeOH) a una disol., fría de compuesto intermedio 25 (2,39 g, 11,09 mmoles) y azidoacetato de metilo (3,83 g, 33,28 mmoles) [preparado como se describe en J. Med. Chem., 2004, 21, 5.298] en MeOH (10 ml). Se agitó la m. r. a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se añadió agua y se separó por filtración el precipitado blanco y se lavó con agua. Se secó el precipitado a vacío. Rendimiento: 1,8 g de compuesto intermedio 26 (52% de rendimiento; enantiómero Z).

25

## c) Preparación de compuesto intermedio 27

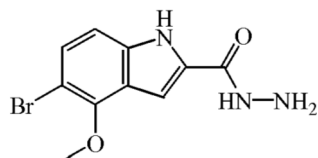


30 Una disol., de compuesto intermedio 26 (1,6 g, 5,13 mmoles) y dímero de heptafluorobutirato de rodio (II) (544 mg, 0,51 mmoles) en tolueno (4 ml) se agitó a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 h. Se añadió EtOAc después de enfriar a t. a. y se lavó la c. o., separada con agua y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 98/2 a 60/40). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 210 mg de compuesto intermedio 27



(14% de rendimiento).

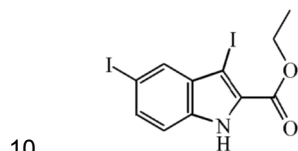
d) Preparación de compuesto intermedio 28



- 5 Se agitó una suspensión de compuesto intermedio 27 (210 mg, 0,74 mmoles) en hidrato de hidrazina (4 ml) a 100 °C durante 3 h. Se dejó enfriar la m. r., a t. a., y se separó por filtración el precipitado. Rendimiento: 160 mg de compuesto intermedio 28 (76% de rendimiento) como un sólido blanco.

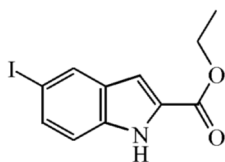
Ejemplo A6

a) Preparación de compuesto intermedio 29



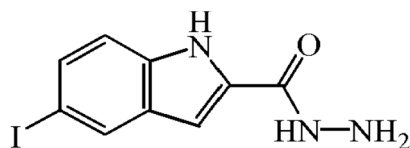
- 15 A una disol., de indol-2-carboxilato de etilo (10 g, 52,85 mmoles) en EtOH (100 ml) se añadió I<sub>2</sub> (13,41 g, 52,85 mmoles), NaIO<sub>4</sub> (5,65 g, 26,43 mmoles) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5,63 ml, 105,7 mmoles). Se agitó la m. r. a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a t. a. se vertió la mezcla en una disol., de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac., sat. Se extrajo la capa ac., tres veces con EtOAc y se lavó la c. o., combinada con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. Rendimiento: 24 g de compuesto intermedio 29 (79% de rendimiento).

b) Preparación de compuesto intermedio 30



- 20 Se añadió HCl concentrado (45,45 ml, 544,21 mmoles) a una suspensión de compuesto intermedio 29 (24 g, 54,42 mmoles) en EtOH (240 ml). Después, se añadió polvo de cinc (55 g, 843 mmoles) en pequeñas porciones durante 90 min. Se agitó la m. r., a t. a., durante 24 h y después se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó con DCM. Se añadió agua y se extrajo la capa ac., con DCM. Se trató la c. o., con una disol., sat., ac., de NaHCO<sub>3</sub>. Se filtró la bicapa sobre tierra de diatomeas y se lavó la c. o. separada con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. Se recristalizó el sólido amarillo así obtenido de CH<sub>3</sub>CN. Se separaron por filtración los cristales para proporcionar un primer lote del compuesto intermedio 30. Se evaporó el líquido filtrado a vacío y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se recristalizó el residuo de CH<sub>3</sub>CN para proporcionar un segundo lote de compuesto intermedio 30, que se combinó con la primera fracción obtenida previamente. Rendimiento: 8,3 g de compuesto intermedio 30 (48% de rendimiento).
- 25
- 30

c) Preparación de compuesto intermedio 31

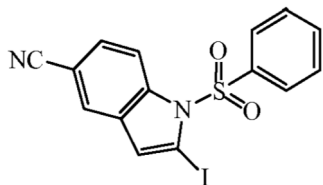


Una suspensión de compuesto intermedio 30 (8 g, 25,39 mmoles) en hidrato de hidrazina (150 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. Se dejó enfriar la m. r., a t. a., y se separó por filtración el precipitado. Rendimiento: 6,55 g de

compuesto intermedio 31 (86% de rendimiento) como un sólido blanco.

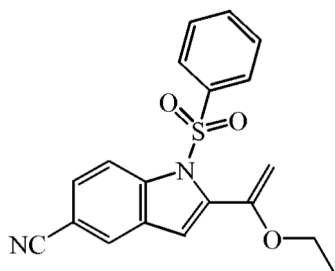
#### Ejemplo A7

##### a) Preparación de compuesto intermedio 32



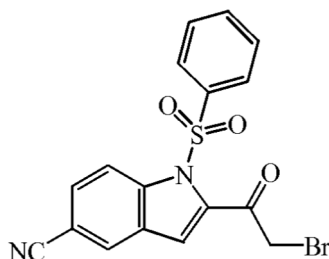
5 Se añadió una disol., de 2-iodo-1*H*-indol-5-carbonitrilo (0,59 g, 2,20 mmoles) en THF (15 ml) a una suspensión de NaH (60% como una dispersión en aceite de parafina; 0,13 g, 3,30 mmoles) en THF (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C. Se agitó la m. r. a t. a. durante 30 min. y después se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,31 ml, 2,42 mmoles) lentamente. Se agitó la mezcla a t. a. hasta que se hubo consumido completamente el material de  
10 partida. Se vertió la mezcla en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la c. o., combinada con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con DIPE para proporcionar un sólido. Rendimiento: 668 mg de compuesto intermedio 32 (74% de rendimiento) usados en la siguiente etapa sin más purificación.

##### b) Preparación de compuesto intermedio 33



15 Una mezcla de compuesto intermedio 32 (668 mg, 1,64 mmoles), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,61 ml, 1,8 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (94,55 mg, 0,08 mmoles) en tolueno (16 ml) se agitó durante la noche a 120°C. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 590 mg de compuesto  
20 intermedio 33 (85% de rendimiento).

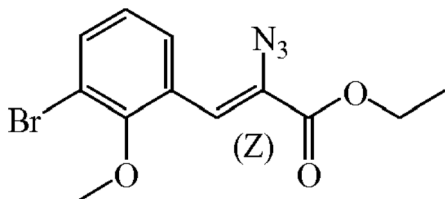
##### c) Preparación de compuesto intermedio 34



25 Se añadió *N*-bromosuccinimida (50 mg, 0,28 mmoles) a una mezcla de compuesto intermedio 33 (100 mg, 0,28 mmoles) en THF (2 ml) y agua (0,2 ml). Se agitó la m. r. a t. a. durante 15 min. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre DCM y salmuera. Se separó la c. o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 25 mg de compuesto intermedio 34 (22% de rendimiento).

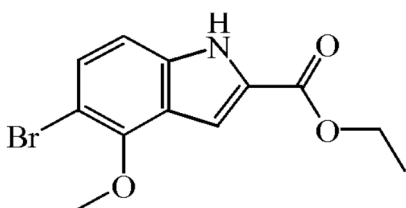
#### 30 Ejemplo A8

## a) Preparación de compuesto intermedio 35



5 Se preparó compuesto intermedio 35 por un procedimiento similar al indicado para la preparación de compuesto intermedio 26, usando etóxido de sodio en vez de metóxido de sodio. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (eluyente: heptano/DCM de 90/10 a 50/50) para proporcionar un sólido (58% de rendimiento).

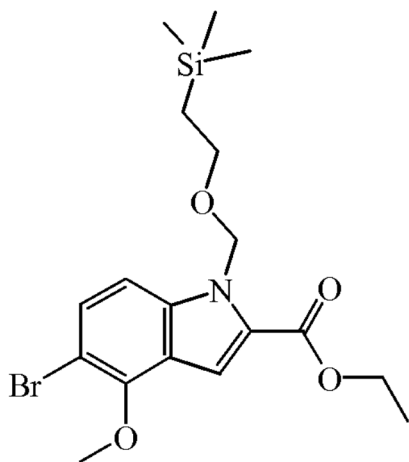
## b) Preparación de compuesto intermedio 36



10 Una suspensión de compuesto intermedio 35 (25 g, 76,652 mmoles) en xileno (0,5 l) se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se precipitó parcialmente el producto agitando el residuo en una pequeña cantidad de DIPE (40 ml). Se separó por filtración el sólido y se lavó con DIPE (10 ml), para proporcionar un primer lote de compuesto intermedio. Se concentró el líquido filtrado y se purificó su residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 90/10 a 30/70). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó para proporcionar un segundo lote de compuesto intermedio, que se unió al primero. Rendimiento: 18 g de compuesto intermedio 36 (79% de rendimiento).

## Ejemplo A9

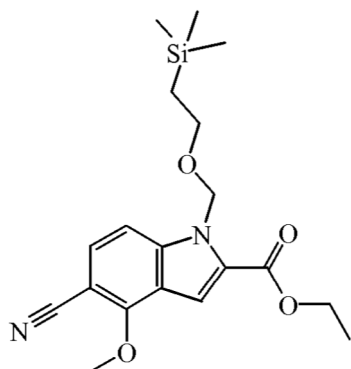
## a) Preparación de compuesto intermedio 37



20 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite de parafina, 3,018 g, 75,469 mmoles) en pequeñas porciones a compuesto intermedio 36 (18 g, 60,375 mmoles) en THF (147 ml) a 0°C y en N<sub>2</sub>. Después de la adición, se dejó que la reacción alcanzara t. a., después se agitó a t. a. durante 1 h, previamente a que se enfriara de nuevo a 0 °C. Se añadió después SEMCl gota a gota, a 0°C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta t. a. y después se agitó durante 2 h. Se enfrió rápidamente la reacción por la adición de agua, después se separó la capa bifásica y se extrajo la capa ac., con EtOAc (x2). Se secó la c. o., combinada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 90:10 a 50:50). Se recogieron las fracciones de producto y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto intermedio deseado.

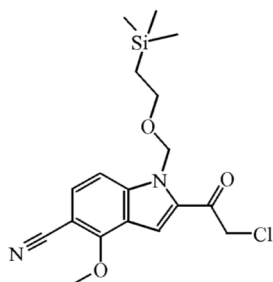
Rendimiento: 25 g de compuesto intermedio 37 (97% de rendimiento) como un aceite amarillento.

b) Preparación de compuesto intermedio 38



- 5 Se añadieron compuesto intermedio 37 (22 g, 51,354 mmoles), dppf (1,707 g, 3,081 mmoles), cinc (0,504 g, 7,703 mmoles),  $Zn(CN)_2$  (9,045 g, 77,031 mmoles) y DMA (150 ml) en un matraz de fondo redondo. La disol., se desgaseó después y se añadió  $Pd_2dba_3$  (1,411 g, 1,541 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 160°C durante 75 min en  $N_2$ , después se diluyó con agua y se extrajo el producto con EtOAc. Antes de separación, se filtraron las capas sobre tierra de diatomeas para retirar los sólidos no deseados. Se secó la c. o., ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio deseado. Rendimiento: 19,2 g de compuesto intermedio 38 (cuantitativo) como un sólido amarillento.

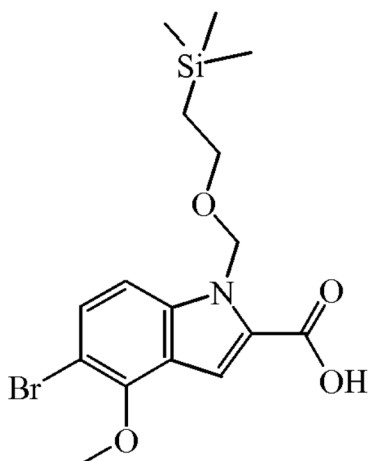
c) Preparación de compuesto intermedio 39



- 15 A una disol., de DIPA (22,87 ml, 162,74 mmoles) en THF (25 ml), se añadió BuLi (1,6 M en hexanos, 99,8 ml, 159,67 mmoles) gota a gota durante 20 min a -78 °C y se agitó la mezcla resultante 1 h a esta temperatura. Se formó un precipitado blanco. Se añadió después ácido cloroacético (7,254 g, 76,767 mmoles) en THF (30 ml) durante 30 min y se agitó la mezcla resultante 30 min a -78 °C. Se añadió después compuesto intermedio 38 (11,5 g, 30,707 mmoles) en THF (80 ml) durante 45 min y se agitó la m. r. durante 90 min. Después se enfrió rápidamente la m. r. por adición de AcOH (18,6 ml) en THF (25 ml) a -78 °C, se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se calentó hasta 5-10 °C en un baño de agua de hielo. Después se añadió EtOAc (200 ml) y agua (200 ml) y se separaron las fases. Se lavó la c. o., con una disol., sat., de  $NaHCO_3$ , después con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo solidificó de manera espontánea. Rendimiento: 11,1 g de compuesto intermedio 39 (95% de rendimiento).

25 Ejemplo A10

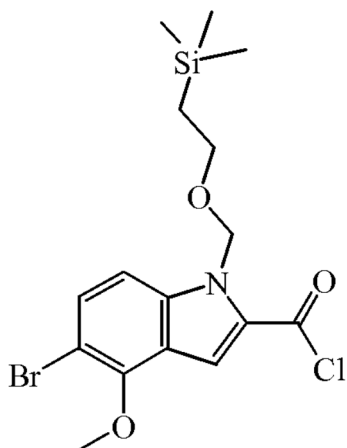
a) Preparación de compuesto intermedio 40



5 Se añadió LiOH (900 mg, 37,58 mmoles) a compuesto intermedio 37 (4 g, 9,34 mmoles) en EtOH (34 ml) y agua (4,3 ml) y se agitó la m. r. a t. a. durante 1 h. Se evaporaron los volátiles a vacío, después se trató el residuo ac., con HCl 1 M (37,6 ml). Se extrajo la suspensión resultante con CHCl<sub>3</sub> (x3). Se secaron las capas org., combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto como un sólido blanco, que se secó a vacío durante la noche. El compuesto intermedio fue suficientemente puro para ser usado como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 3,7 g de compuesto intermedio 40 (99% de rendimiento).

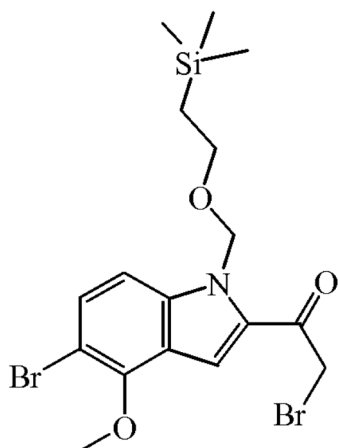
b) Preparación de compuesto intermedio 41

10



15 Se suspendió el compuesto intermedio 40 (3,13 g, 7,818 mmoles) en DCM (30 ml). Se añadió DMF (30 µl), seguido por cloruro de oxalilo (3,969 ml, 46,91 mmoles). Se agitó esta mezcla resultante a t. a. durante 1 h en N<sub>2</sub>. Se evaporó el disolvente y el exceso de reactivo y se co-evaporó con tolueno, proporcionando el compuesto bruto, que se usó como tal para la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 3,25 g de compuesto intermedio 41 como un aceite amarillo (99% de rendimiento).

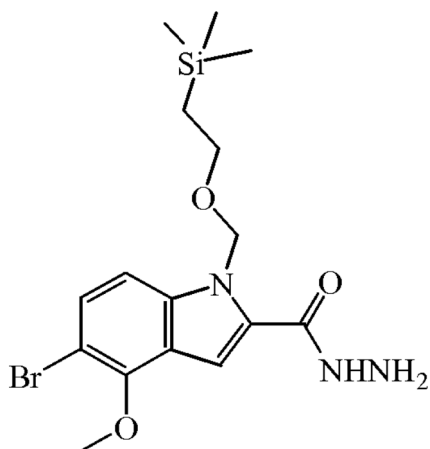
c) Preparación de compuesto intermedio 42



5 Se enfrió compuesto intermedio 41 (2,46 g, 5,874 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) a una temperatura entre  $-5$  y  $0^\circ\text{C}$ , después se añadió (trimetilsilil)diazometano (2 M en hexanos, 6,46 ml, 12,923 mmoles). Se dejó que se calentara la reacción a t. a. y se agitó durante 2,5 h, después se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente HBr (48% en agua, 1,462 ml, 12,923 mmoles) a la mezcla. Después de 20 min se diluyó la mezcla con DCM, se vertió en una disol., sat., de  $\text{NaHCO}_3$  y se agitó durante 10 min. Se separó la c. o., y se extrajo la fase ac., con DCM. Se secó la c.o., combinada, se filtró y se concentró, para proporcionar un bruto suficientemente puro para ser usado como tal en la etapa posterior. Rendimiento: 2,47 g de compuesto intermedio 42 (88% de rendimiento).

10 Ejemplo A11

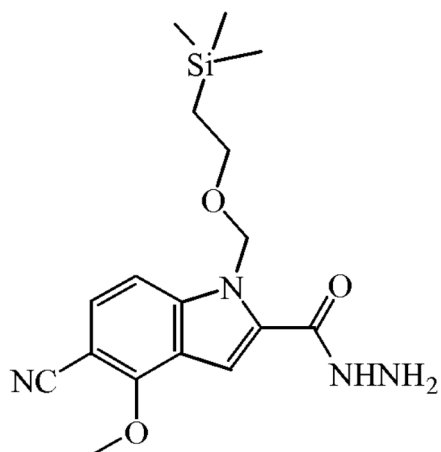
a) Preparación de compuesto intermedio 43



15 Partiendo de compuesto intermedio 37, se preparó compuesto intermedio 43 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 23 (99% de rendimiento).

Ejemplo A12

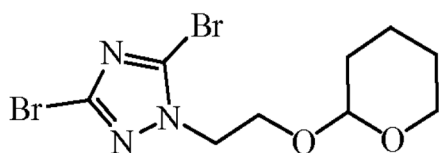
a) Preparación de compuesto intermedio 44



5 Partiendo de compuesto intermedio 37, se preparó compuesto intermedio 44 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 23. Se recogió un lote adicional de compuesto intermedio de cromatografía de columna del líquido filtrado (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 80/20 a 0/100). Rendimiento total: 15 g de compuesto intermedio 44 (87% de rendimiento).

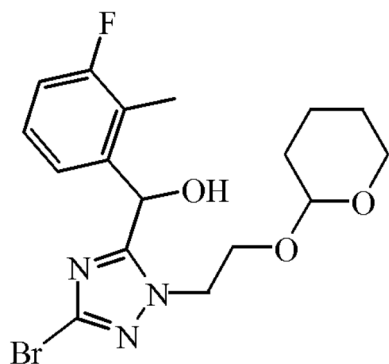
## Ejemplo A13

## a) Preparación de compuesto intermedio 45



10 A una disol., de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (60 g, 264,48 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (600 ml) se añadieron 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (48,01 ml, 317,38 mmoles) y DIPEA (48,08 ml, 290,93 mmoles). Se agitó la m. r. a 90 °C durante 3 h. Después se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con una disol., de NaHCO<sub>3</sub> sat., ac., y salmuera. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto  
15 bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 72 g de compuesto intermedio 45 (77% de rendimiento).

## b) Preparación de compuesto intermedio 46

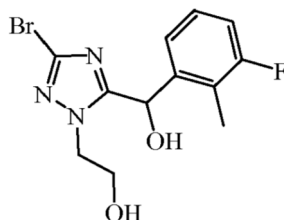


20 A una disol., de compuesto intermedio 45 (5 g, 14,08 mmoles) en THF (250 ml) se añadió BuLi 2,5 M (5,6 ml, 14,08 mmoles) a -78 °C. Se agitó la m. r. a -78°C durante 20 min. Después, se añadió una disol., de 3-fluoro-2-metilbenzaldehído (2,3 g, 16,9 mmoles) en THF (50 ml). Se agitó la m. r. a -78°C durante 20 min. y después se

enfrió rápidamente por la adición de una disol., de NH<sub>4</sub>Cl sat., ac. Se dejó que se calentara después la mezcla a t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 5,5 g de compuesto intermedio 46 (94% de rendimiento).

5

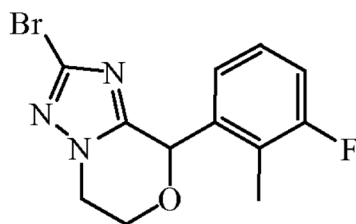
c) Preparación de compuesto intermedio 47



A una disol., de compuesto intermedio 46 (5,5 g, 13,3 mmoles) en MeOH (300 ml) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (457 mg, 2,65 mmoles). Se agitó la m. r. a t. a. durante 2 h. Con posterioridad, se concentró la m. r. a vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con una disol., de NaHCO<sub>3</sub> sat., ac. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 4,35 g de compuesto intermedio 47 (99% de rendimiento).

10

d) Preparación de compuesto intermedio 48

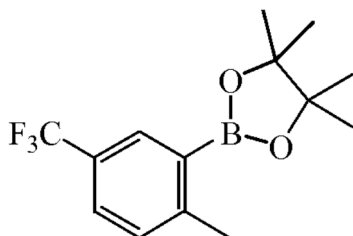


Una disol., de compuesto intermedio 47 (4,36 g, 13,2 mmoles) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (2,51 g, 13,2 mmoles) en xileno (644 ml) se agitó a reflujo durante 25 h usando un aparato Dean Stark. Después de enfriar a t. a. se lavó la mezcla con una disol., de NaOH 1 M (x2) y con salmuera (x1). Se secó la c. o., separada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. El aceite parduzco así obtenido se trató con DIPE para proporcionar un sólido. Rendimiento: 2,5 g de compuesto intermedio 48 (60% de rendimiento).

20

Ejemplo A14

Preparación de compuesto intermedio 49



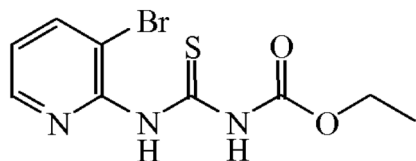
Una suspensión de 2-metil-5-(trifluorometil)bromobenceno (20 g, 83,67 mmoles), bis(pinacolato)diboro (42,49 g, 167,34 mmoles), KOAc (24,63 g, 251,01 mmoles) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,84 g, 2,51 mmoles) en DMF (600 ml) se agitó a 150 °C durante 10 min., con irradiación de microondas. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se lavó la c. o., separada con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en Et<sub>2</sub>O y se lavó con salmuera seguido por una disol., de NaHCO<sub>3</sub> sat., ac. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 16 g de compuesto intermedio 49 (67% de rendimiento).

30



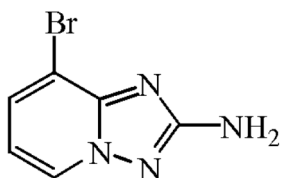
## Ejemplo A15

## a) Preparación de compuesto intermedio 50



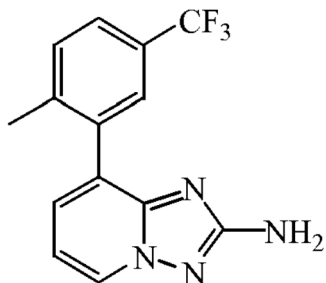
- 5 Se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (25 g, 191 mmoles) a una disol., de 2-amino-3-bromopiridina (28,68 g, 166 mmoles) en 1,4-dioxano (500 ml). Se agitó la m. r. a t. a. durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío y se suspendió el residuo en DIPE. Se separó por filtración el precipitado y se secó a vacío a 60 °C. Rendimiento: 50 g de compuesto intermedio 50 (99% de rendimiento).

## b) Preparación de compuesto intermedio 51



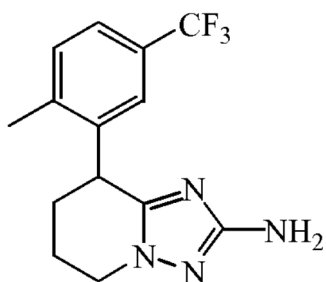
- 10 A una disol., de compuesto intermedio 50 (55 g, 181 mmoles) en EtOH (300 ml) se añadieron MeOH (300 ml), hidrocloreto de hidroxilamina (62,83 g, 904 mmoles) y DIPEA (694 ml, 543 mmoles). Se agitó la m. r. a t. a. durante 6 h. Se concentró la mezcla a vacío y se suspendió el residuo en DIPE. Se separó por filtración el precipitado. Rendimiento: 37 g de compuesto intermedio 51 (96% de rendimiento).

## c) Preparación de compuesto intermedio 52



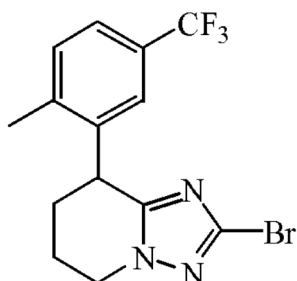
- 20 Se añadieron compuesto intermedio 49 (16 g, 55,92 mmoles) y agua (75 ml) a una disol., de compuesto intermedio 51 (7,94 g, 37,28 mmoles) en DME (200 ml). Después, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,31 g, 3,73 mmoles) y se agitó la m.r. a 150 °C durante 10 min., con irradiación de microondas. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 7 g de una primera fracción de compuesto intermedio 52. También se recogieron las fracciones impuras, se evaporó a vacío y se purificó el producto bruto por HPLC preparativa RP [RP Vydac Denali C18 (10 mm, 250 g, 5 cm); fase móvil: disol., de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó más el producto bruto por SFC preparativa RP [Diol; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH (con isopropilamina al 0,2%)]. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 4 g de una segunda fracción de compuesto intermedio 52. Rendimiento: 11 g de compuesto intermedio 52 (rendimiento cuantitativo).

## d) Preparación de compuesto intermedio 53



5 A una suspensión de Pd/C 10% (1 g) en MeOH (100 ml) se añadió el compuesto intermedio 52 (7,1 g, 24,29 mmoles) y 6 N en disol., de HCl de isopropanol (4,05 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la m. r. a 50 °C en atmósfera de H<sub>2</sub> hasta que se absorbieron 2 eq. de H<sub>2</sub>. Se separó por filtración el catalizador sobre tierra de diatomeas y se evaporó el líquido filtrado a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 1,05 g de compuesto intermedio 53 (15% de rendimiento).

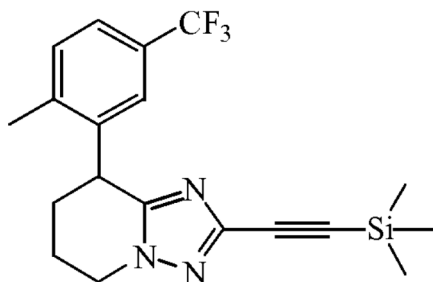
e) Preparación de compuesto intermedio 54



10 Se añadió una disol., de NaNO<sub>2</sub> (1,05 g, 15,19 mmoles) en agua (60 ml) gota a gota durante 45 min., a una disol., de compuesto intermedio 53 (2,25 g, 7,59 mmoles) en una disol., de HBr conc., ac., (60 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla a t. a. y se agitó además durante 15 min. Se enfrió la m. r. a 0 °C y se añadió CuBr (2,19 g, 15,19 mmoles) en  
15 pequeñas porciones. Se agitó la mezcla a t. a. durante 1 h. y después se diluyó con EtOAc y se lavó con disol., de NH<sub>3</sub> ac. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 2 g de compuesto intermedio 54 (73% de rendimiento).

Ejemplo A16

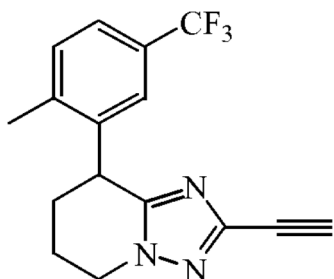
20 Preparación de compuesto intermedio 55



25 Se desgaseó una mezcla de compuesto intermedio 54 (500 mg, 1,39 mmoles) en DMF (9 ml) con N<sub>2</sub> durante 15 min. Después, se añadieron trimetilsililacetileno (0,96 ml, 6,94 mmoles), Et<sub>3</sub>N (0,39 ml, 2,78 mmoles), CuI (11 mg, 0,06 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (347 mg, 0,14 mmoles). Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> durante 10 min., y después se agitó a 100 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se absorbió el residuo en EtOAc. Se separó la mezcla por filtración sobre tierra de diatomeas. Se lavó el líquido filtrado con salmuera. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 50/50 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 348 mg de compuesto intermedio 55 (66% de rendimiento).

## Ejemplo A17

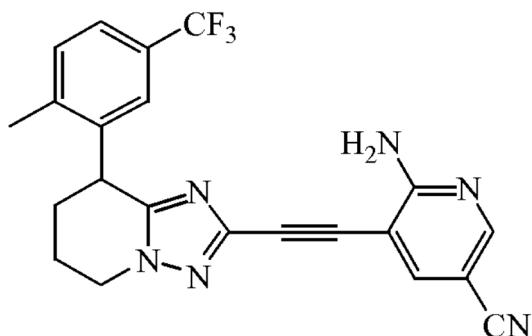
## Preparación de compuesto intermedio 56



- 5 Se añadió lentamente una mezcla de compuesto intermedio 55 (205 mg, 0,54 mmoles) en THF (1 ml) a una mezcla de TBAF 1 M en THF (0,54 ml, 0,54 mmoles) y AcOH (0,04 ml, 0,71 mmoles) en THF (1 ml). Se agitó la m. r. a t. a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se absorbió el residuo en DCM y se lavó con una disol., sat., ac., de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 50/50 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 85 mg de compuesto intermedio 56 (51% de rendimiento).

## Ejemplo A18

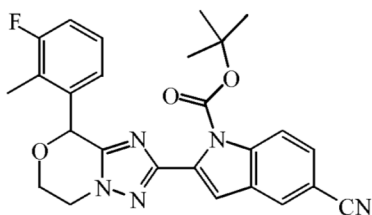
## Preparación de compuesto intermedio 57



- 15 Se desgaseó una mezcla de compuesto intermedio 56 (85 mg, 0,28 mmoles) en DMF (2 ml) con N<sub>2</sub> durante 15 min. Después, se añadieron 2-amino-3-bromo-5-cianopiridina (55 mg, 0,28 mmoles), Et<sub>3</sub>N (0,08 ml, 0,56 mmoles), CuI (2 mg, 0,01 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (70 mg, 0,03 mmoles). Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub> durante 10 min., y después se agitó a 100 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se absorbió el residuo en EtOAc. Se separó la mezcla por filtración sobre tierra de diatomeas. Se lavó el líquido filtrado con salmuera. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 50/50 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 91 mg de compuesto intermedio 57 (77% de rendimiento).

## Ejemplo A19

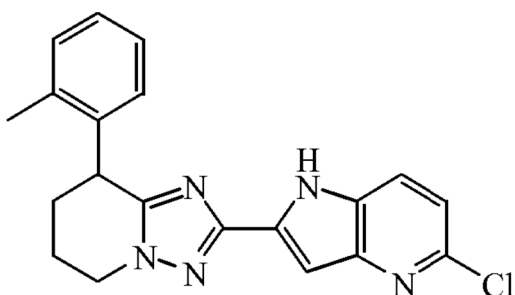
- 25 Preparación de compuesto intermedio 58



5 Se añadieron  $K_3PO_4$  (408 mg, 1,92 mmoles) y agua (1,33 ml) a una disol., de compuesto intermedio 48 (200 mg, 0,64 mmoles) y ácido *N-terc*-butoxicarbonil-5-ciano-1H-indol-2-borónico (220 mg, 0,77 mmoles) en THF (13,3 ml). Se desgasó el disolvente con  $N_2$  y se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (26,8 mg, 0,064 mmoles) y  $Pd(OAc)_2$  (14,7 mg, 0,064 mmoles). Se desgasó de nuevo la m. r. y se agitó en un tubo sellado a 40 °C durante 16 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre agua y DCM. Se separó la c. o., se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido. Rendimiento: 245 mg de compuesto intermedio 58 (81% de rendimiento).

10 Ejemplo A20

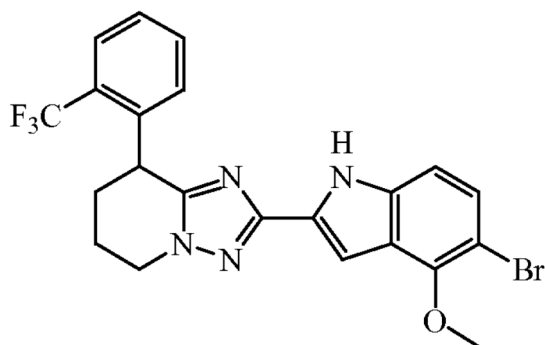
a) Preparación de compuesto intermedio 59



15 Se añadieron imidazol (1,94 g, 28,5 mmoles) y compuesto intermedio 4 (1,38 g, 4,75 mmoles) a una disol., de compuesto intermedio 24 (500 mg, 2,27 mmoles) en MeOH (4,5 ml). Se agitó la m. r. a 35°C durante 16 h y a 60°C después durante 16 h. Se evaporó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre una disol., sat., ac., de  $NaHCO_3$  y DCM. Se separó la c. o., se secó durante  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto dos veces por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano en EtOAc de 100/0 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se cristalizó el producto de DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 279 mg de compuesto intermedio 59 (32% de rendimiento) como sólido blanco.

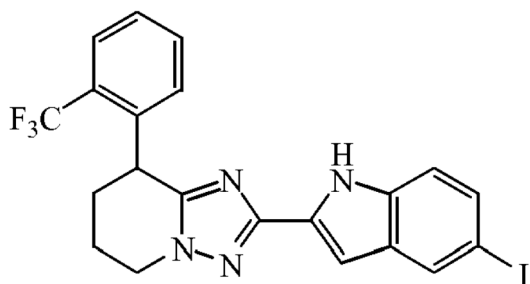
20

b) Preparación de compuesto intermedio 60



25 Partiendo de compuesto intermedio 28 y compuesto intermedio 2, se preparó compuesto intermedio 60 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 59.

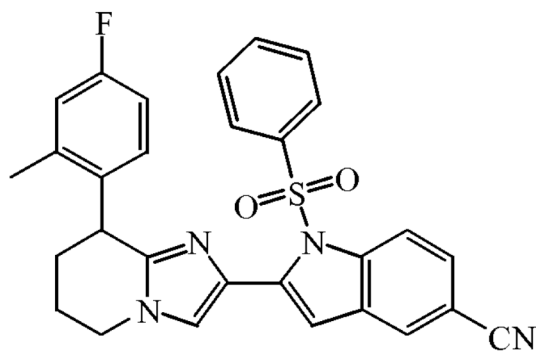
c) Preparación de compuesto intermedio 61



- 5 Partiendo de compuesto intermedio 31 y compuesto intermedio 2, se preparó compuesto intermedio 61 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 59.

Ejemplo A21

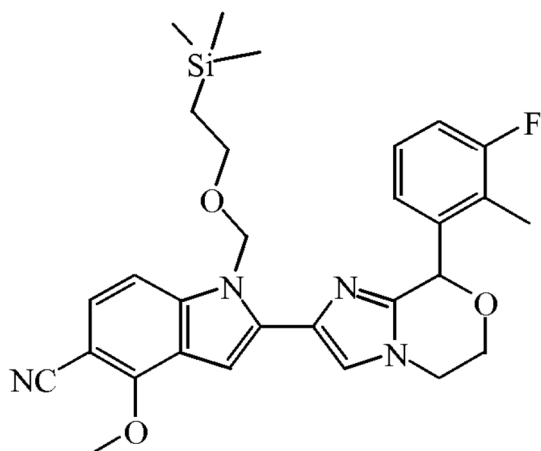
Preparación de compuesto intermedio 62



- 10 Se agitó una suspensión de compuesto intermedio 34 (180 mg, 0,45 mmoles), compuesto intermedio 15 (276 mg, 1,34 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (59 mg, 0,56 mmoles) en EtOH (5 ml) a t. a. durante 2 h. Después se agitó la m. r. a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 h. Se enfrió la m. r. a t.a., se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre salmuera y DCM. Se separó la c. o., se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin más purificación. Rendimiento: 292 mg de compuesto intermedio 62.

15 Ejemplo A22

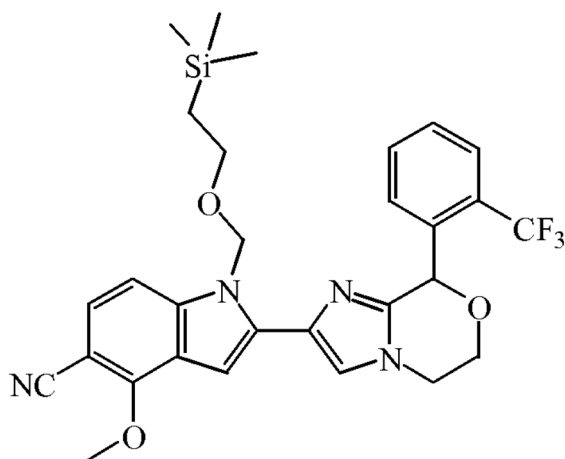
a) Preparación de compuesto intermedio 63



Se añadió  $\text{NaI}$  (297 mg, 1,979 mmoles) a una mezcla de compuesto intermedio 39 (600 mg, 1,583 mmoles),

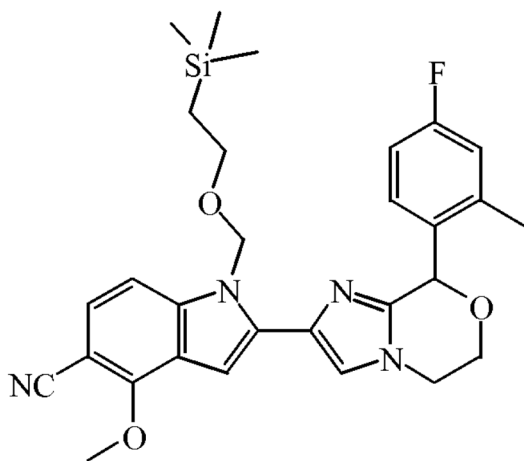
- 5 compuesto intermedio 16 (659 mg, 3,167 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (210 mg, 1,979 mmoles) en acetona (11,8 ml). Se agitó la m. r. a t. a. durante el fin de semana, después se calentó a 50 °C durante la noche y después se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en DCM y se lavó la c. o., con agua,  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó para proporcionar un bruto, que se hizo pasar por una columna corta (sílice; eluyente: heptano/ $\text{EtOAc}$ , de 100/0 a 50/50). Se recogieron todas las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, para proporcionar el compuesto intermedio deseado, suficientemente puro para ser usado como tal en la siguiente etapa. Rendimiento: 708 mg de compuesto intermedio 63 (84% de rendimiento).

b) Preparación de compuesto intermedio 64



- 10 Partiendo de compuesto intermedio 39 y compuesto intermedio 17, se preparó compuesto intermedio 64 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 63 (87% de rendimiento).

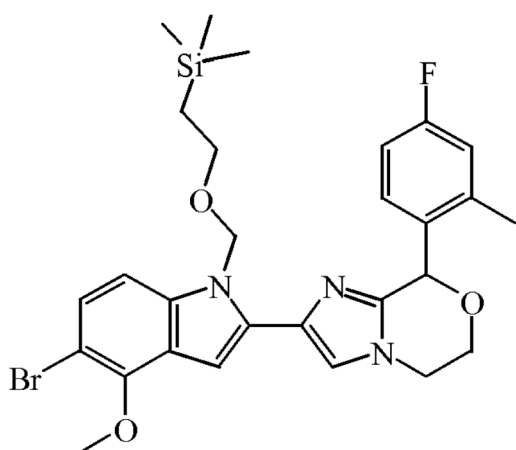
c) Preparación de compuesto intermedio 65



- 15 Partiendo de compuesto intermedio 39 y compuesto intermedio 18, se preparó compuesto intermedio 65 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 63 (74% de rendimiento).

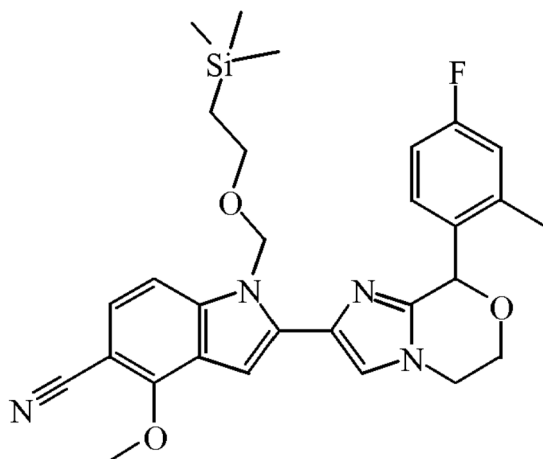
Preparación alternativa de compuesto intermedio 65:

a1) Preparación de compuesto intermedio 66



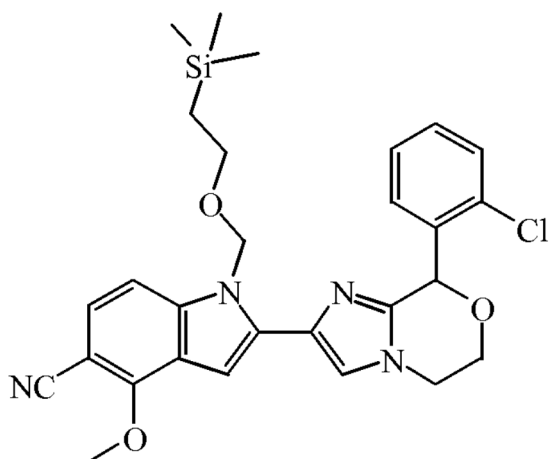
- 5 Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (686 mg, 6,469 mmoles) a compuesto intermedio 42 (2,47 g, 5,175 mmoles) y compuesto intermedio 18 (2,155 g, 10,351 mmoles) y se agitó la m. r. a t. a. durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo resultante en DCM, se lavó con agua y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), para proporcionar un bruto que se purificó por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,3 g de compuesto intermedio 66 (76% de rendimiento).

b1) Preparación de compuesto intermedio 65



- 10 Se disolvió compuesto intermedio 66 (2,7 g, 4,603 mmoles) en DMF (17,5 ml). Se añadió  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (414 mg, 3,452 mmoles) y se desgaseó la mezcla con  $\text{N}_2$ . Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (319 mg, 0,276 mmoles) después y se agitó la mezcla (x4) durante 1,5 h a  $160^\circ\text{C}$  con irradiación de microondas. Se retiró el DMF a vacío, se disolvió el residuo en DCM y se lavó con agua. Se secó la c. o., ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó, para proporcionar el compuesto intermedio deseado, usado como tal en la etapa posterior. Rendimiento: 2,91 g de compuesto intermedio 65 (80% de pureza, 95% de rendimiento).
- 15

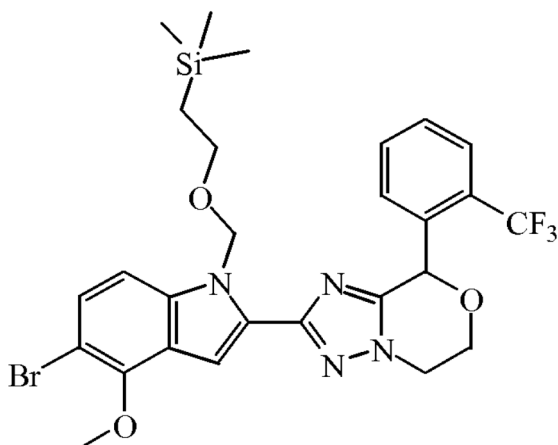
d) Preparación de compuesto intermedio 67



Partiendo de compuesto intermedio 39 y compuesto intermedio 19, se preparó compuesto intermedio 67 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 63 (89% de rendimiento).

## 5 Ejemplo A23

### a) Preparación de compuesto intermedio 68

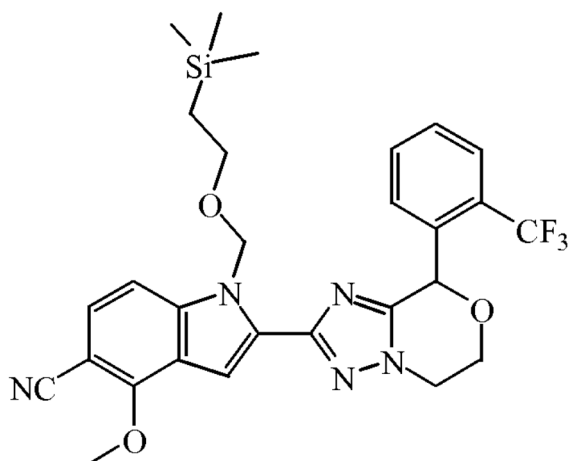


10 A una disol., de compuesto intermedio 43 (1,93 g, 1,658 mmoles) e imidazol (3,805 g, 55,891 mmoles) en MeOH (8,8 ml) se añadió compuesto intermedio 10 (2,885 g, 8,334 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 16 h, después se calentó a 120°C durante 40 min con irradiación de microondas. Se concentró la mezcla, se disolvió el residuo en DCM y se lavó la c. o., con una disol., sat., de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la c. o., (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el aceite resultante por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; heptano/EtOAc, de 100/0 a 70/30) para proporcionar dos lotes del compuesto intermedio deseado, ambos

15 suficientemente puros para ser usados en la etapa posterior. Rendimientos combinados: 1,513 g de compuesto intermedio 68 (52% de rendimiento).

### b) Preparación de compuesto intermedio 69

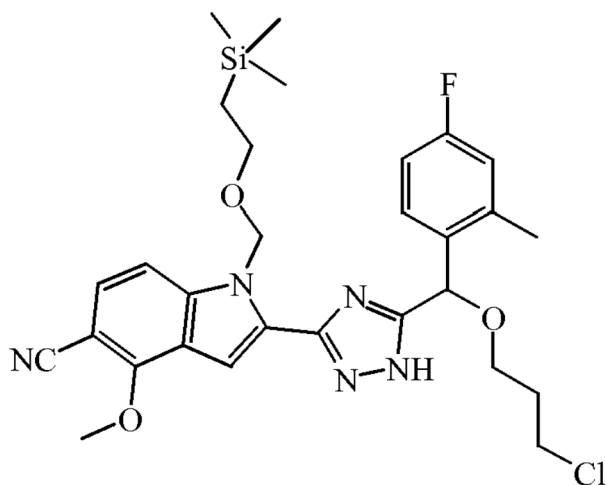




5 Se disolvió compuesto intermedio 68 (1,5 g, 2,406 mmoles) en DMF (9 ml), se añadió  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (217 mg, 1,8 mmoles) y se desgaseó la mezcla en  $\text{N}_2$ . Se añadió después  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (167 mg, 0,144 mmoles) y se agitó la mezcla durante 1,5 h a  $160^\circ\text{C}$  con irradiación de microondas. Se evaporó después el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con agua. Se secó la c. o., ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró y se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; heptano/EtOAc de 100/0 a 70/30). Rendimiento: 433 mg de compuesto intermedio 69 (32% de rendimiento).

Ejemplo A24

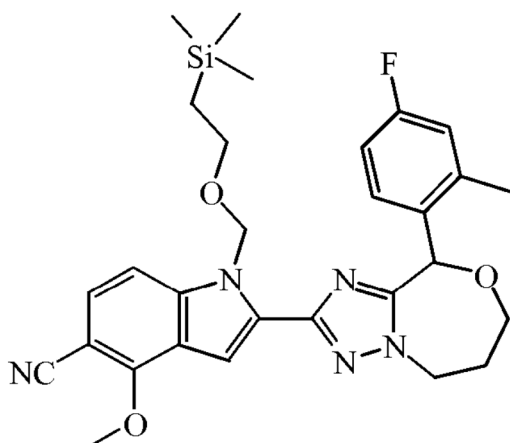
10 a) Preparación de compuesto intermedio 70



15 A una disol., de compuesto intermedio 44 (600 mg, 1,664 mmoles) e imidazol (1,360 g, 19,973 mmoles) en MeOH (3,37 ml) se añadió compuesto intermedio 14 (958 mg, 3,329 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 4 h, después durante la noche a  $60^\circ\text{C}$  en un baño de aceite, después a  $120^\circ\text{C}$  durante 40 min con irradiación de microondas. Se concentró la mezcla y se disolvió en EtOAc, se lavó con una disol., sat., de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. Se secó la c. o., ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 50/50). Rendimiento: 541 mg de compuesto intermedio 70 (56% de rendimiento); también se recogieron 44 mg de compuesto intermedio 71 75% puro.

20

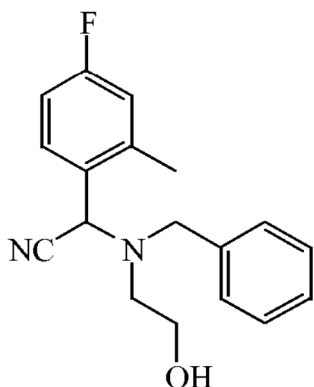
b) Preparación de compuesto intermedio 71



Se disolvió compuesto intermedio 70 (163 mg, 0,279 mmoles) en THF (2 ml) y se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite de parafina, 12 mg, 0,307 mmoles). Se agitó la m. r. en N<sub>2</sub> a reflujo durante 4 h y después a reflujo durante la noche. Después de enfriar a t. a., se añadieron agua y EtOAc y se separaron las fases. Se lavó la c. o., con salmuera. Se extrajeron las capas acuosas combinadas de nuevo con EtOAc. Se secó la c. o., combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un bruto que se purificó por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice: eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100). Se recogió el compuesto intermedio deseado y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 79 mg de compuesto intermedio 71 (35% de rendimiento, 68% de pureza).

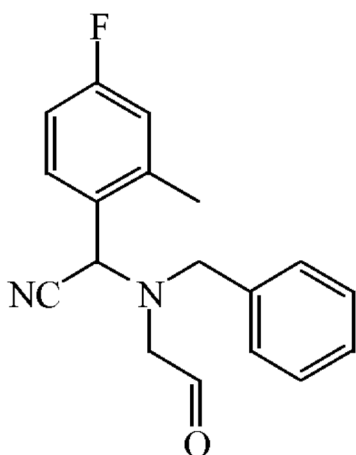
#### 10 Ejemplo A25

##### a) Preparación de compuesto intermedio 72



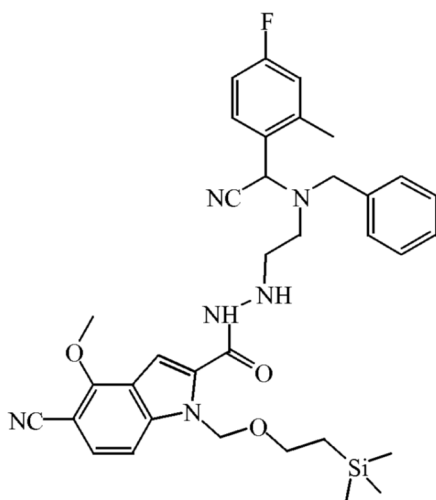
Se añadieron 4-fluoro-2-metilbenzaldehído (15 g, 108,58 mmoles) y MeOH (7,5 ml) a una disol., de bisulfito de sodio (12,429 g, 119,44 mmoles) en agua (225 ml) a t. a. y se agitó la mezcla a t. a. durante 10 min. Se añadió NaCN (12,491 g, 249,744 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 40 min. Se añadieron N-benciletanolamina (17,24 g, 114,014 mmoles) y MeOH (22,5 ml) y se agitó la mezcla además a t. a. durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se separó la c. o., se lavó con agua, después con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. Se retiró el disolvente a vacío y se trituró el residuo y se suspendió en DIPE y después se filtró para proporcionar un primer lote del compuesto intermedio deseado. Se evaporó el líquido filtrado y de nuevo se trituró el residuo en DIPE. Se agitó la suspensión durante la noche a t. a. y se filtró para proporcionar un segundo lote del compuesto intermedio deseado. Rendimientos combinados: 21,87 g de compuesto intermedio 72 (67% de rendimiento).

##### b) Preparación de compuesto intermedio 73



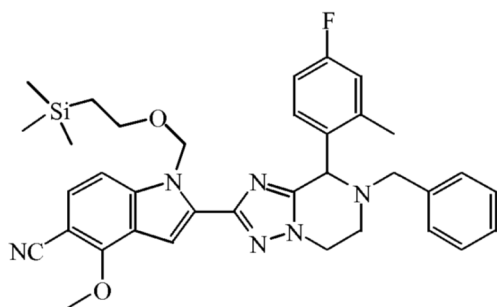
5 A una disol., de compuesto intermedio 72 (3,5 g, 11,731 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (9,783 ml, 7,0385 mmoles) en DMSO (56 ml) se añadió gota a gota complejo de trióxido de azufre y piridina (5,6 g, 35,192 mmoles) en DMSO (56 ml). Se agitó la mezcla resultante a t. a. durante 1 h y se diluyó con Et<sub>2</sub>O y NH<sub>4</sub>Cl ac. Se diluyó además la mezcla con H<sub>2</sub>O y se extrajo la f. ac., con Et<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite bruto. Se realizó purificación por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 70/30). Rendimiento: 3 g de compuesto intermedio 73 (86% de rendimiento).

c) Preparación de compuesto intermedio 74



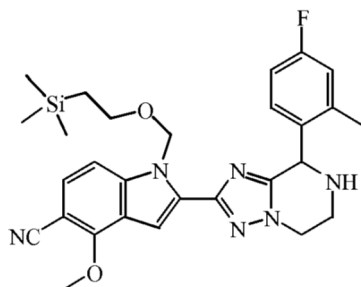
10 A una disol., de compuesto intermedio 73 (2,25 g, 7,593 mmoles) en DCM (118 ml) se añadió compuesto intermedio 44 (2,027 g, 5,624 mmoles), AcOH (2,4 ml) y MeOH (24 ml). Se agitó la reacción durante 5 min, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (848 mg, 13,498 mmoles) y después se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., ac., se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. Se realizó purificación usando cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/EtOAc de 100/0 a 70/30). Rendimiento: 3 g de  
15 compuesto intermedio 74 (83% de rendimiento).

d) Preparación de compuesto intermedio 75



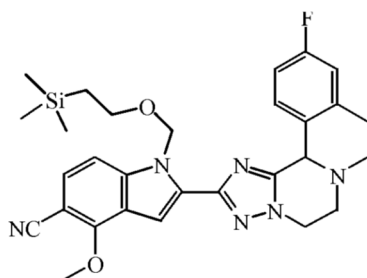
5 Se añadió AcOH (4,3 ml) a compuesto intermedio 74 (3,65 g, 5,696 mmoles) en tolueno (49 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, después se concentró y se repartió entre disol., de NaHCO<sub>3</sub> sat., y EtOAc. Se secó la c. o., (MgSO<sub>4</sub>), se dejó pasar por una almohadilla de sílice y después se concentró a vacío. Se realizó purificación usando cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/EtOAc de 100/0 a 70/30). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó. Rendimiento: 1,75 g de compuesto intermedio 75 (49% de rendimiento).

e) Preparación de compuesto intermedio 76



10 Se hidrogenó compuesto intermedio 75 (500 mg, 0,803 mmoles) en MeOH (67 ml) en presencia de Pd/C al 10% (73 mg, 0,069 mmoles) a 50 °C. Se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas. Se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 95/5 como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 380 mg de compuesto intermedio 76 (89% de rendimiento).

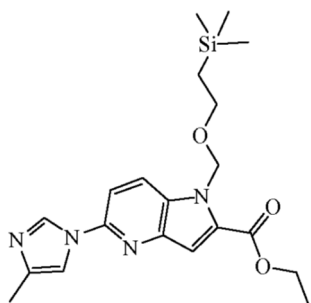
f) Preparación de compuesto intermedio 77



20 Se agitaron compuesto intermedio 76 (120 mg, 0,225 mmoles), paraformaldehído (180 mg, 2,218 mmoles) y AcOH (0,5 ml) en DCM (5 ml) a t. a. durante 5 min, después se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (60 mg, 0,955 mmoles) y después se agitó la mezcla de reacción durante 20 h. Se absorbió la mezcla en EtOAc y se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat., se secó la c. o., (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 60 mg de compuesto intermedio 77 (49% de rendimiento).

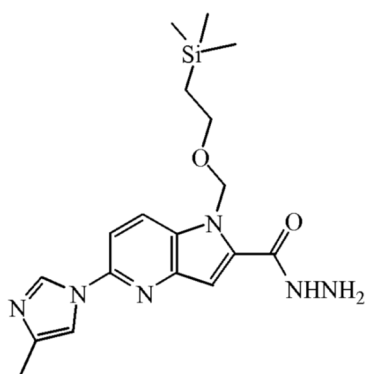
25 Ejemplo A26

a) Preparación de compuesto intermedio 78



Partiendo de compuesto intermedio 22, se preparó compuesto intermedio 78 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 37 (65% de rendimiento).

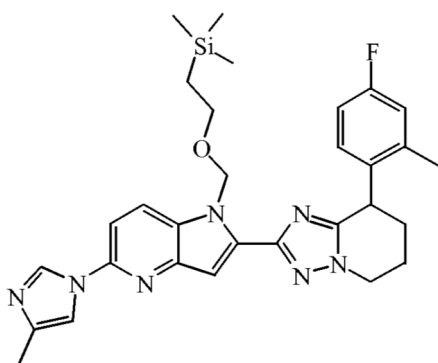
b) Preparación de compuesto intermedio 79



5

Partiendo de compuesto intermedio 78, se preparó compuesto intermedio 79 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 23 (67% de rendimiento).

c) Preparación de compuesto intermedio 80

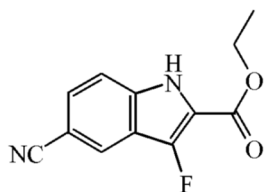


10

Partiendo de compuesto intermedio 79 y compuesto intermedio 3, se preparó compuesto intermedio 80 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 59 (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo A27

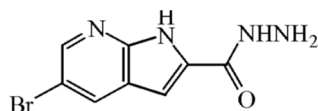
a) Preparación de compuesto intermedio 81



Se calentó una mezcla de triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio (4 g, 13,829 mmoles) y 5-ciano-1H-indol-2-carboxilato de etilo (911 mg, 4,251 mmoles) en 1,1,2-tetracloroetano (28 ml) a 100 °C durante 8 h, después se agitó a t. a. durante la noche. Se calentó después la reacción de nuevo a 100 °C durante 8 h y se agitó a t. a. durante la noche. Después de este momento el calentamiento de la reacción de nuevo a 100 °C no impulsó la reacción. Se dejó enfriar la mezcla, se diluyó con EtOAc, después se extrajo con agua (x2) y salmuera. Se recogió la c. o., se secó y se evaporó el disolvente para proporcionar una mezcla amarilla, que se unió a un segundo lote de material bruto obtenido siguiendo un procedimiento de reacción similar partiendo de 270 mg (1,26 mmoles) de 5-ciano-1H-indol-2-carboxilato de etilo. El bruto formó azeótropo con tolueno (x2) para retirar 1,1,2-tetracloroetano residual, después se purificó mediante HPLC Prep [RP Vydac Denali C18-10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: 0,25% de disol., de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron de nuevo en MeOH y se evaporaron, proporcionando una fracción que se purificó además por SFC Prep [Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, iPrOH con 0,2% de iPrNH<sub>2</sub>] para proporcionar el compuesto intermedio deseado. Rendimiento combinado: 223 mg de compuesto intermedio 81 (17% de rendimiento).

## Ejemplo A28

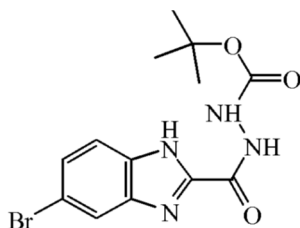
## a) Preparación de compuesto intermedio 82



Se disolvieron ácido 5-bromo-7-azaindol-2-carboxílico (500 mg, 2,074 mmoles) y carbodiimidazol (420 mg, 2,593 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (7,6 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 75 min, después se enfrió a t. a. y se añadió hidrato de hidrazina (1,514 ml, 31,115 mmoles). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 75 min, se filtró el precipitado formado y se lavó con DIPE. Se usó el bruto sin más purificación para la reacción posterior. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo.

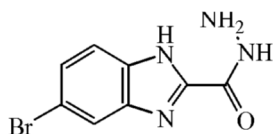
## Ejemplo A29

## 25 a) Preparación de compuesto intermedio 83



Se agitó ácido 5-bromo-1H-benzimidazol-2-carboxílico (5 g, 20,743 mmoles) en DCM (200 ml) y se añadieron DIPEA (10,7 ml, 62,229 mmoles) y HBTU (9,44 g, 24,892 mmoles). Se agitó la m. r. a t. a. durante 1 h, después se añadió gota a gota *tert*-butilcarbato (3,016 mmoles, 22,817 mmoles) disuelto en 20 ml de DCM y se agitó la m. r. a t. a. durante 20 h. Después se lavó la m. r. con una disol., de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se secó la c. o., (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/MeOH de 98/2 a 97/3). Se recogieron las fracciones que contenían el producto, se concentró, se agitó el residuo en Et<sub>2</sub>O, se separó el precipitado por filtración y se secó a vacío a 60 °C. Rendimiento: 7 g de compuesto intermedio 83 (95% de rendimiento).

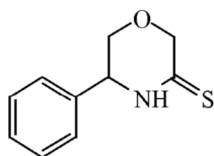
## b) Preparación de compuesto intermedio 84



- 5 Se agitó compuesto intermedio 83 (7,7 g, 21,678 mmoles) en MeOH (40 ml), se añadió HCl 5-6 N en iPrOH y se agitó la m. r. a t. a. durante 24 h. Se formó un precipitado, que se separó por filtración y se secó a vacío a 60 °C. Rendimiento: 5,7 g de compuesto intermedio 84 (90% de rendimiento).

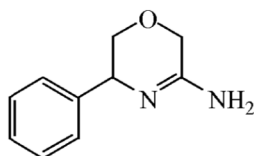
## Ejemplo A30

## a) Preparación de compuesto intermedio 85



- 10 Se añadió pentasulfuro de fósforo (3,312 g, 14,898 mmoles) a una disol., de 5-fenilmorfolin-3-ona (3,3 g, 18,623 mmoles) y THF (90 ml) a t. a. Se calentó la m. r. a temperatura de reflujo durante 30 min, después se enfrió a t.a., se filtró sobre tierra de diatomeas y se lavó varias veces con DCM. Se evaporó la c. o., a vacío hasta sequedad para proporcionar un material bruto, que se disolvió en DCM (c.s.)/MeOH (c.s.). Después se evaporó el DCM y se precipitó el producto deseado de la disolución. Se dejó que la mezcla alcanzara t. a., se filtró y se lavó con heptanos/EtOAc 1/1. El residuo se disolvió de nuevo en DCM/MeOH y se evaporó el disolvente hasta sequedad para proporcionar un primer lote de compuesto intermedio 85 deseado (1,77 g, 49% de rendimiento). Se evaporó el líquido filtrado a vacío hasta sequedad para proporcionar un segundo lote de material impuro (2,1 g).

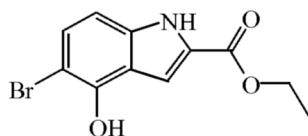
## b) Preparación de compuesto intermedio 86



- 20 Se agitó compuesto intermedio 85 (375 mg, 1,94 mmoles) y NH<sub>3</sub> (7 M en MeOH, 20 ml) a 60 °C en un tubo de presión cerrado durante la noche, después se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en NH<sub>3</sub> fresco (7 M en MeOH, 20 ml). Se agitó la m. r. a 60 °C durante 2 d. Se evaporó después el disolvente hasta sequedad y se disolvió el residuo en DCM/MeOH 8/2 y se lavó con agua. Se extrajo la capa acuosa con DCM/MeOH 8/2 (x2), después se evaporó la capa acuosa a sequedad, se agitó el residuo con DCM/MeOH 8/2 y se filtró la suspensión. Se evaporó el líquido filtrado hasta sequedad para proporcionar el compuesto intermedio deseado. Rendimiento: 269 mg de compuesto intermedio 86 (77% de rendimiento).

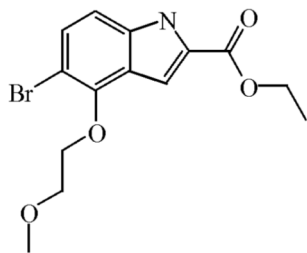
## Ejemplo A31

## a) Preparación de compuesto intermedio 87



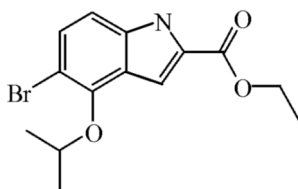
- 30 Se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (1 M en DCM, 45 ml, 45 mmoles) a compuesto intermedio 36 (4,5 g, 15,094 mmoles) en DCM (45 ml) a -70 °C en N<sub>2</sub>. Después de adición se dejó que la mezcla de reacción alcanzara 0 °C y se convirtiera en una disol., naranja-parda después de 1 h a 0 °C. Se añadió la reacción después gota a gota a 300 ml de EtOH y se agitó a t. a. durante 1 h, después se concentró a 50 ml y se absorbió en EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). Se añadió después salmuera (100 ml), se separó la c. o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto se suspendió en DIPE y se separó por filtración el sólido, se lavó y se secó. Rendimiento: 3 g de compuesto intermedio 87 (70% de rendimiento).

## b) Preparación de compuesto intermedio 88



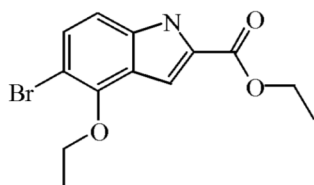
5 Se agitó compuesto intermedio 87 (2,841 g, 10 mmoles), 2-metoxietanol (951 mg, 12,5 mmoles) y  $\text{PPh}_3$  3,67 g, 14 mmoles) en THF (25 ml) en un baño de agua fría. Se añadió gota a gota DIAD (2,83 g, 14 mmoles) durante 10 min, después se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 90/10 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron, para proporcionar un sólido después de evaporación. Rendimiento: 2,6 g, de compuesto intermedio 88 (76% de rendimiento).

## 10 c) Preparación de compuesto intermedio 89



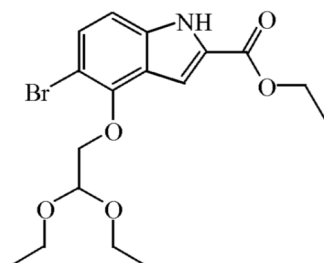
Partiendo de compuesto intermedio 87, se preparó compuesto intermedio 89 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 88 (70% de rendimiento).

## c1) Preparación de compuesto intermedio 90



15 Partiendo de compuesto intermedio 87, se preparó compuesto intermedio 90 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 88 (39% de rendimiento).

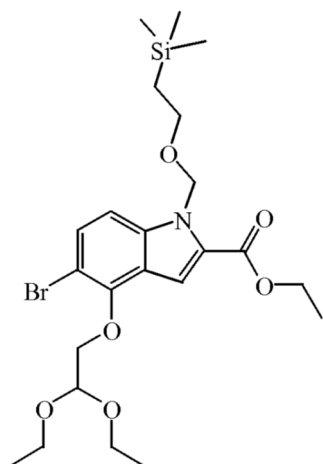
## d) Preparación de compuesto intermedio 91



20 Partiendo de compuesto intermedio 87, se preparó compuesto intermedio 91 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 88 (56% de rendimiento).

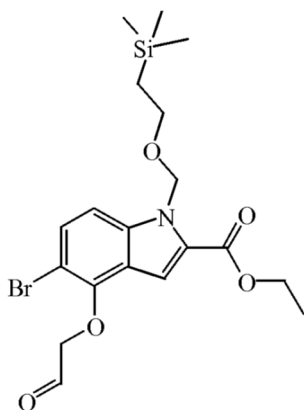
## e) Preparación de compuesto intermedio 92





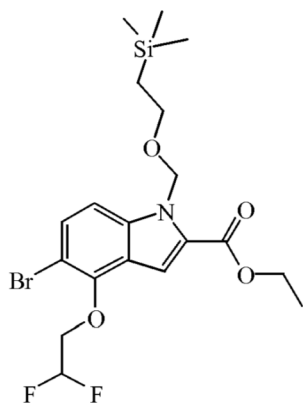
Partiendo de compuesto intermedio 91, se preparó compuesto intermedio 92 usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de compuesto intermedio 37 (rendimiento cuantitativo).

5 f) Preparación de compuesto intermedio 93



10 Se agitó compuesto intermedio 92 (500 mg, 0,942 mmoles) y PTSA (81 mg, 0,471 mmoles) en acetona (24 ml) y agua (0,54 ml) a 45 °C durante 4 d, después se absorbió la mezcla de reacción en DCM y se lavó con agua. Se secó la c. o., (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 90/10 a 30/70). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 300 mg de compuesto intermedio 93 (70% de rendimiento).

g) Preparación de compuesto intermedio 94

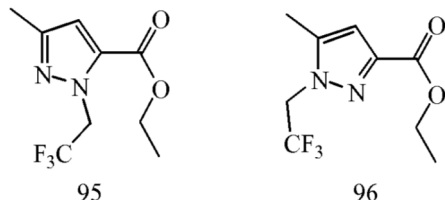


Se añadió DAST (159 mg, 0,986 mmoles) gota a gota a compuesto intermedio 93 (300 mg, 0,657 mmoles) en DCM

(4 ml) en  $N_2$  a  $0^\circ C$ . Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 2 horas. Se añadieron DCM y agua, se secó la c. o., ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 90/10 a 30/70. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. Rendimiento: 220 mg de compuesto intermedio 94 (pureza LC-MS de 87%, 61% de rendimiento).

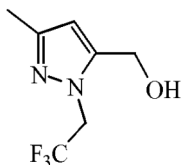
## 5 Ejemplo A32

## a) Preparación de compuestos intermedios 95 y 96



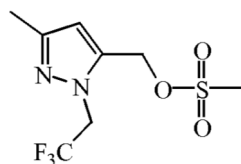
Se disolvió NaH (60% como una dispersión en aceite de parafina, 3,867 g, 96,68 mmoles) en DMF (300 ml) en  $N_2$  a  $0^\circ C$ . A esta disol., se añadió 3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo en DMF (80 ml) durante 10 min a  $0^\circ C$ . Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 10 min a  $0^\circ C$  y a t. a. durante 40 min. A la mezcla se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (13,9 ml, 96,68 mmoles) y se agitó la mezcla a t. a. durante 3 h. Se añadió EtOH a  $0^\circ C$  para enfriar rápidamente la reacción. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Después se lavó la c. o., con salmuera y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar un bruto que se purificó por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 60/40), para proporcionar los compuestos intermedios deseados. Rendimientos: 7,46 g de compuesto intermedio 95 (36% de rendimiento) y 8,04 g de compuesto intermedio 96 (38% de rendimiento).

## b) Preparación de compuesto intermedio 97



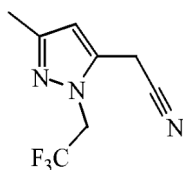
Se añadió DIBAL-H (1,5 M en tolueno, 63 ml, 94,753 mmoles) lentamente a compuesto intermedio 95 (7,46 g, 31,58 mmoles) en DCM (149 ml) a  $-78^\circ C$  en  $N_2$ . Se enfrió rápidamente la reacción después con MeOH y se dejó que se calentara a t. a., después se diluyó con DCM y se trató con una disol., ac., de sal de Rochelle (10%) y se dejó con agitación vigorosa la suspensión durante 20 min. Se separaron las dos capas y se secó la c. o., ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó, para proporcionar un material bruto, usado como tal en la etapa posterior. Rendimiento: 4,9 g de compuesto intermedio 97 (80% de rendimiento).

## 25 c) Preparación de compuesto intermedio 98



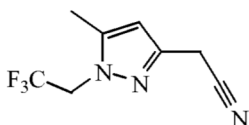
Se disolvió compuesto intermedio 97 (4,9 g, 25,237 mmoles) en DCM (192 ml). Se enfrió la disol., a  $0^\circ C$ . Se añadieron MsCl (2,156 ml, 27,761 mmoles) y  $Et_3N$  (3,859 ml, 27,761 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a t. a. Se añadió agua y se lavó la c. o., con una disol., saturada de  $Na_2CO_3$ , se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto intermedio deseado. Rendimiento: 6,608 g de compuesto intermedio 98 (96% de rendimiento).

## d) Preparación de compuesto intermedio 99



- 5 Se disolvió compuesto intermedio 98 (6,6 g, 24,243 mmoles) y KCN (5,525 g, 84,849 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (122 ml) en N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t. a. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción y se comprobó el pH (>8). Se añadió EtOAc y se extrajo la f. ac., (x2). Se combinó la c. o., y se secó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un bruto que se usó como tal en la etapa posterior. Rendimiento: 5,12 g de compuesto intermedio 99 (pureza GC-MS de 92%, 96% de rendimiento).

e) Preparación de compuesto intermedio 100

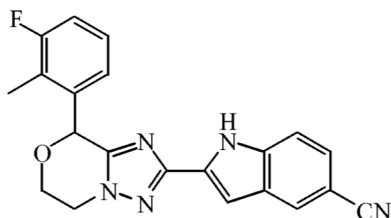


- 10 Partiendo de compuesto intermedio 96, se preparó compuesto intermedio 100 usando un procedimiento similar a los descritos para la síntesis de compuesto intermedio 99.

B. Preparación de los compuestos

Ejemplo B1

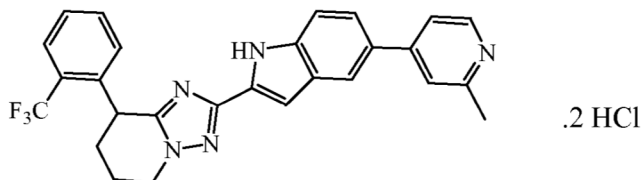
Preparación de compuesto 1



- 15 Se añadió TFA (0,78 ml, 10,21 mmoles) a una disol., de compuesto intermedio 58 (245 mg, 0,517 mmoles) en DCM (7,8 ml). Se agitó la m. r. a t. a. durante 16 h. Después se neutralizó la m. r. con una disol., sat., ac., de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la c. o., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se cristalizó el producto de CH<sub>3</sub>CN, se separó por filtración y se secó en el horno para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento: 105 mg de compuesto 1 (54%).

Ejemplo B2

Preparación de compuesto 2



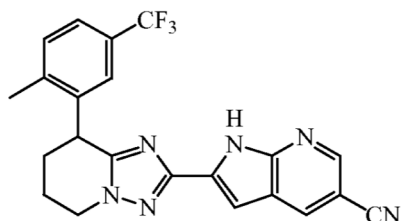
- 25 Se añadieron ácido 2-picolino-4-borónico (188 mg, 1,377 mmoles), PPh<sub>3</sub> (18 mg, 0,0689 mmoles), una disol., ac., 1,5 M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 ml, 2,582 mmoles) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (11 mg, 0,0482 mmoles) a una disol., desgaseada de compuesto intermedio 61 (350 mg, 0,689 mmoles) en dioxano (5 ml). Se agitó la m. r. a 120 °C durante 24 h. Se vertió la m. r. en agua y se extrajo la capa ac., con DCM. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. El producto se disolvió en DIPE y se añadieron 2 gotas de una disol., de HCl 6 N en iPrOH. Se evaporó el disolvente a

30

vacío y se cristalizó el producto de CH<sub>3</sub>CN, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 32 mg de compuesto 2 (8% de rendimiento; 2 HCl).

## Ejemplo B3

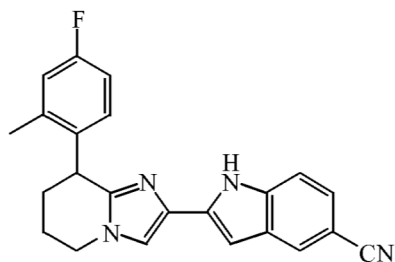
## Preparación de compuesto 3



5 Una disol., de compuesto intermedio 57 (90 mg, 0,213 mmoles) y cloruro de potasio (9 mg, 0,121 mmoles) en agua (1 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó a 200 °C durante 45 min con irradiación de microondas. La m. r. se agitó (x2) a 200 °C durante 30 min con irradiación de microondas. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x2). Se separó la c. o., se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC RP [RP SunFire Prep C18 OBD-5 μm, 19x100 mm; fase móvil: disol., NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua/CH<sub>3</sub>CN]. Rendimiento: 9 mg de compuesto 3 (10% de rendimiento).

## Ejemplo B4

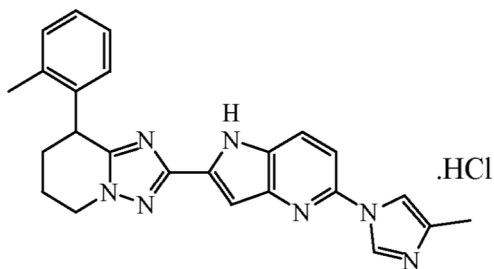
## Preparación de compuesto 4



15 Una disol., de compuesto intermedio 62 (292 mg, 0,45 mmoles, 78% puro) en MeOH (2,3 ml) y una disol., ac., 1 M de NaOH (5,0 ml, 5,0 mmoles) se agitó a t. a. durante 20 h. Después se añadió una disol., ac., 1 M de NaOH (0,67 ml, 0,67 mmoles) y se agitó la m. r. a t. a. durante 20 h. Se acidificó la m. r. a pH 5 con una disol., ac., 1 M de HCl. Se extrajo la capa ac., con DCM. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto dos veces por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/DCM de 20/80 a 0/100). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Como el producto bruto aún contenía compuesto intermedio 38, se disolvió en MeOH (1 ml) y se agitó de nuevo con una disol., ac., 1 M de NaOH (2 ml, 2 mmoles) durante 20 h. Se acidificó la m. r. a pH 6 con una disol., ac., 1 M de HCl. Se extrajo la capa ac., con DCM. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se precipitó el producto de DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 68 mg de compuesto 4 (41% de rendimiento).

## Ejemplo B5

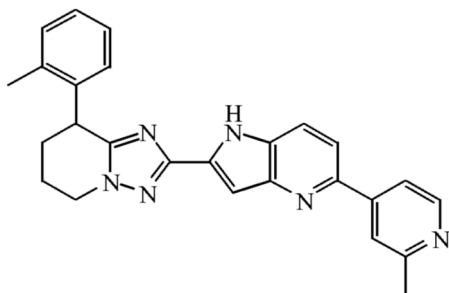
## Preparación de compuesto 5



Se añadieron imidazol (2,32 g, 34,1 mmoles) y compuesto intermedio 4 (1,65 g, 5,69 mmoles) a una disol., de compuesto intermedio 23 (729 mg, 2,84 mmoles) en MeOH (5,4 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la m. r. a 35 °C durante 16 h y a 60 °C después durante 16 h. Se evaporó el disolvente a vacío. Se agitó el residuo en agua/DCM (1/1). Se separó por filtración el precipitado. El producto se convirtió en sal de HCl usando una disol., 6 N de HCl en iPrOH. Se recristalizó el producto de iPrOH, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 284 mg de compuesto 5 (19% de rendimiento; .HCl) como sólido amarillo pálido.

## Ejemplo B6

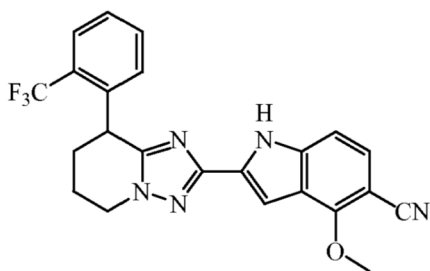
## Preparación de compuesto 6



Se añadieron ácido 2-picolino-4-borónico (115 mg, 0,84 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (88 mg, 0,077 mmoles), una disol., de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 M (1,15 ml, 2,3 mmoles) a una disol., desgaseada de compuesto intermedio 59 (279 mg, 0,77 mmoles) en DME (4 ml). Se agitó la m. r. a 160 °C durante 2 h con irradiación de microondas. Se vertió la m. r. en agua y se extrajo la capa ac., con DCM. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC RP [RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: disol., NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 48 mg de compuesto 6 (15% de rendimiento).

## Ejemplo B7

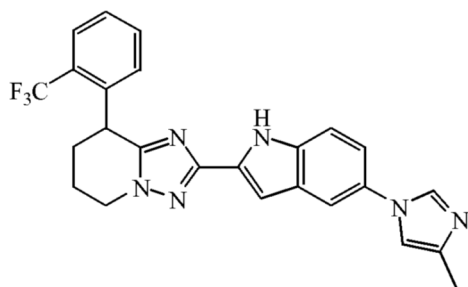
## Preparación de compuesto 7



Una mezcla de compuesto intermedio 60 (300 mg, 0,61 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (42 mg, 0,037 mmoles) y Zn(CN)<sub>2</sub> (54 mg, 0,46 mmoles) en DMF (1,35 ml) se agitó a 80 °C durante 24 h. Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> adicional (42 mg, 0,037 mmoles) y Zn(CN)<sub>2</sub> (54 mg, 0,46 mmoles) y se agitó la m. r. a 135 °C durante 150 min con irradiación de microondas. La m. r. se diluyó con EtOAc y se lavó la mezcla con agua. Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se cristalizó el producto de DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 40 mg de compuesto 7 (15% de rendimiento).

## Ejemplo B8

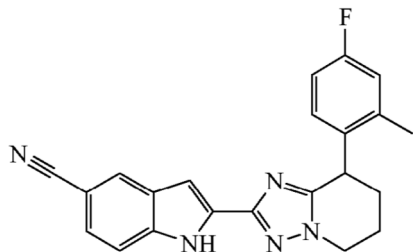
## Preparación de compuesto 8



- 5 Se añadieron CuI (94 mg, 0,49 mmoles), carbonato de cesio (961 mg, 2,95 mmoles) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,052 ml, 0,49 mmoles) a una disol., de compuesto intermedio 61 (500 mg, 0,98 mmoles) y 4-metilimidazol (323 mg, 3,93 mmoles) en DMF (3 ml). La m. r. se agitó durante 48 h a 120 °C. Se vertió la m. r. en agua. Se extrajo la capa ac., con EtOAc (x2). Se secó la c. o., separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Se cristalizó el producto de CH<sub>3</sub>CN, se separó por filtración y se secó a vacío. Rendimiento: 57 mg de compuesto 8 (12% de rendimiento).

## Ejemplo B9

- 10 Preparación de compuestos 10 y 11



Compuesto 9: mezcla de enantiómeros R y S

Compuesto 10: R o S (RO: -87,92° (589 nm; 20 °C; 0,72 % p/v; MeOH))

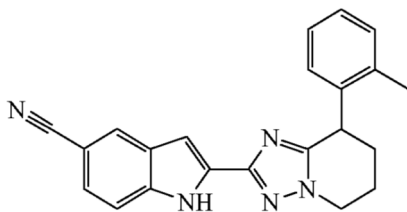
Compuesto 11: S o R (RO: +72,53° (589 nm; 20 °C; 0,95 % p/v; MeOH))

- 15 Se preparó compuesto 9 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B5. Se separó una cantidad de compuesto 9 (337 mg) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron. Se volvieron a disolver los dos residuos en MeOH y se evaporaron de nuevo las dos disol., proporcionando 2 productos diferentes: Producto 1: 120 mg de compuesto 10 (36% de rendimiento; R o S; RO: -87,92° (589 nm; 20 °C; 0,72 % p/v; MeOH)).

Producto 2: Se agitó el compuesto 11 en heptano (c. s.), se filtró y se secó en el horno de vacío (3 días). Rendimiento: 130 mg de compuesto 11 (39% de rendimiento; S o R; RO: +72,53° (589 nm; 20 °C; 0,95 % p/v; MeOH)).

## Ejemplo B10

- 25 Preparación de los compuestos 13 y 14



Compuesto 12: mezcla de enantiómeros R y S

Compuesto 13: R o S (RO: -96,61° (589 nm; 20 °C; 0,3985 % p/v; MeOH))

Compuesto 14: S o R (RO: +97,42° (589 nm; 20 °C; 0,4465 % p/v; MeOH))

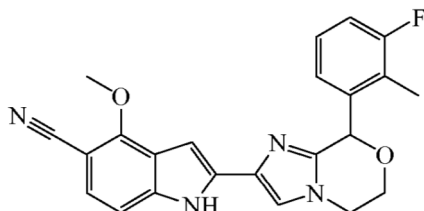
5 Se preparó el compuesto 12 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B7. Se separó una cantidad de compuesto 12 (150 mg) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron. Se volvieron a disolver los dos residuos en MeOH y se evaporaron de nuevo las dos disol. Los dos residuos diferentes se evaporaron conjuntamente con MeOH, se trituraron con DIPE, se filtraron y se secaron, proporcionando 2 productos diferentes:

Producto 1: 56 mg de compuesto 13 (37% de rendimiento; R o S; RO: -96,61° (589 nm; 20 °C; 0,3985 % p/v; MeOH)).

10 Producto 2: 55 mg de compuesto 14 (37% de rendimiento; S o R; RO: +97,42° (589 nm; 20 °C; 0,4465 % p/v; MeOH)).

#### Ejemplo B11

Preparación de los compuestos 41 y 42



15 Compuesto 40: mezcla de enantiómeros R y S

Compuesto 41: R o S (RO: -84,34° (589 nm; 20 °C; 0,415 % p/v, DMF))

Compuesto 42: S o R (RO: +69,05° (589 nm; 20 °C; 0,475 % p/v, DMF))

20 Se enfrió compuesto intermedio 63 (3,3 g, 80% de pureza, 4,956 mmoles) a 0°C, después se añadió cuidadosamente TFA (7 ml, 94,472 mmoles). Después de que terminara la adición, se retiró el baño de agua y se agitó la m. r. a t. a. durante 6 h, después se enfrió usando un baño de hielo. Se añadieron NaOH (1 M, 109 ml, 109 mmoles) y THF (121 ml) y se comprobó el pH de la reacción (>7). Se agitó la m. r. durante 30 min, después se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl. Se añadió DCM, se separó la c. o., y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 30/70). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo en

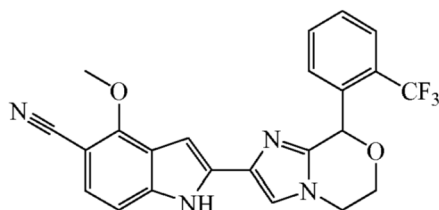
25 CH<sub>3</sub>CN y se separó el precipitado por filtración y se secó para proporcionar el compuesto deseado (1,3 g, 65%). Se separó una cantidad de compuesto 40 (114 mg) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel DO 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron. Se volvieron a disolver ambos residuos en MeOH y se evaporaron de nuevo las dos disol., para proporcionar los compuestos 41 y 42.

30 Producto 1: 43 mg de compuesto 41 (38% de rendimiento; R o S; RO: -84,34° (589 nm; 20 °C; 0,415 % p/v; DMF)).

Producto 2: 44 mg de compuesto 42 (39% de rendimiento; S o R; RO: +69,05° (589 nm; 20 °C; 0,475 % p/v; DMF)).

#### Ejemplo B12

Preparación de los compuestos 44 y 45



35 Compuesto 43: mezcla de enantiómeros R y S

Compuesto 44: S o R (RO: -115,13° (589 nm; 20 °C; 0,357 % p/v; DMF); enantiómero A (SFC-MS))

## Compuesto 45: R o S (enantiómero B (SFC-MS))

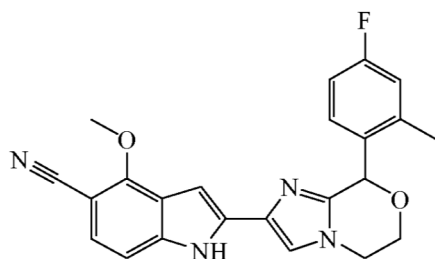
5 Se preparó compuesto 43 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B11. Se separó una cantidad de compuesto 43 (5,47 g) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel DO 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron. Se volvieron a disolver ambos residuos en MeOH y se evaporaron de nuevo las dos disol. Los dos residuos diferentes se cristalizaron de nuevo de CH<sub>3</sub>CN, proporcionando los compuestos 44 y 45.

Producto 1: 2,04 g de compuesto 44 (37% de rendimiento; S o R; RO: -115, 13° (589 nm; 20 °C; 0,357 % p/v; DMF); enantiómero A (SFC-MS)).

10 Producto 2: 1,9 g de compuesto 45 (35% de rendimiento; R o S; enantiómero B (SFC-MS)).

## Ejemplo B13

## Preparación de los compuestos 47 y 48



Compuesto 46: mezcla de enantiómeros R y S

15 Compuesto 47: R o S (RO: -73,46° (589 nm; 20°C; 0,3825 % p/v, DMF))

Compuesto 48: S o R (RO: +71,78° (589 nm; 20°C; 0,9 % p/v, DMF))

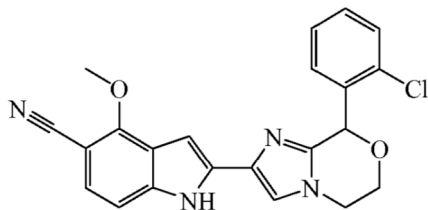
20 Se preparó compuesto 46 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B11. Se separó una cantidad de compuesto 46 (547 mg) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron. Se volvieron a disolver ambos residuos en MeOH y se evaporaron de nuevo las dos disol., para proporcionar los compuestos 47 y 48.

Producto 1: 178 mg de compuesto 47 (33% de rendimiento; R o S; RO: -73,46° (589 nm; 20°C; 0,3825 % p/v; DMF)).

Producto 2: 175 mg de compuesto 48 (32% de rendimiento; S o R; RO: +71,78° (589 nm; 20°C; 0,9 % p/v; DMF)).

## Ejemplo B14

25 Preparación de los compuestos 50 y 51



Compuesto 49: mezcla de enantiómeros R y S

Compuesto 50: R o S (RO: -45,64° (589 nm; 20°C; 0,298 % p/v, DMF))

Compuesto 51: S o R (RO: +49,05° (589 nm; 20°C; 0,685 % p/v, DMF))

30 Se preparó compuesto 49 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B11. Se separó una cantidad de compuesto 49 (120 mg) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel DO 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron, para proporcionar los compuestos 50 y 51.

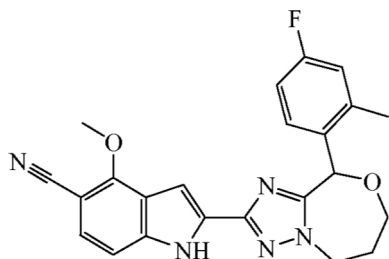


Producto 1: 47 mg de compuesto 50 (39% de rendimiento; R o S; RO:  $-45,64^\circ$  (589 nm;  $20^\circ\text{C}$ ; 0,298 % p/v; DMF)),

Producto 2: 47 mg de compuesto 51 (39% de rendimiento; S o R; RO:  $+49,05^\circ$  (589 nm;  $20^\circ\text{C}$ ; 0,685 % p/v; DMF)).

#### Ejemplo B15

Preparación de los compuestos 53 y 54



5

Compuesto 52: mezcla de enantiómeros R y S

Compuesto 53: R o S (RO:  $+20,53^\circ$  (589 nm;  $20^\circ\text{C}$ ; 0,38 % p/v, DMF))

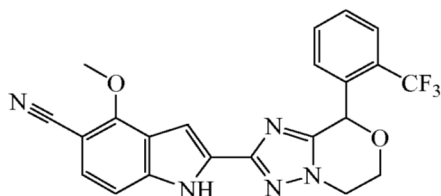
Compuesto 54: S o R (RO:  $-23,71^\circ$  (589 nm;  $20^\circ\text{C}$ ; 0,35 % p/v, DMF))

10 Se preparó compuesto 52 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B11. Se separó una cantidad de compuesto 52 (105 mg) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm; fase móvil:  $\text{CO}_2$ , MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron. Se volvieron a disolver ambos residuos en MeOH y se evaporaron de nuevo las dos disol., para proporcionar los compuestos 53 y 54. Producto 1: 55 mg de compuesto 53 (29% de rendimiento; R o S; RO:  $+20,53^\circ$  (589 nm;  $20^\circ\text{C}$ ; 0,38 % p/v; DMF)). Producto 2: 53 mg de compuesto 54 (28% de rendimiento; S o R; RO:  $-23,71^\circ$  (589 nm;  $20^\circ\text{C}$ ; 0,35 % p/v; DMF)).

15

#### Ejemplo B16

Preparación de los compuestos 56 y 57



Compuesto 55: mezcla de enantiómeros R y S

20 Compuesto 56: R o S (enantiómero A (SFC-MS))

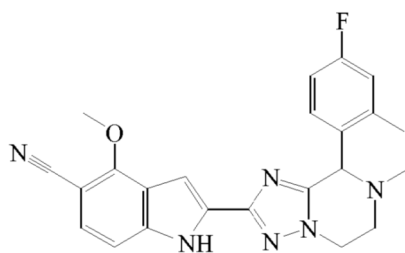
Compuesto 57: S o R (enantiómero B (SFC-MS))

25 Se preparó compuesto 55 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B11. Se separó una cantidad de compuesto 55 (148 mg) en sus enantiómeros por SFC preparativa [Chiralcel Diacel DO 20 x 250 mm; fase móvil:  $\text{CO}_2$ , MeOH con 2-propilamina al 0,2%]. Se recogieron las respectivas fracciones de producto y se evaporaron. Se volvieron a disolver ambos residuos en MeOH y se evaporaron de nuevo las dos disol., para proporcionar los compuestos 56 y 57. Producto 1: 63 mg de compuesto 56 (43% de rendimiento; R o S; enantiómero A (SFC-MS)). Producto 2: 60 mg de compuesto 57 (41% de rendimiento; S o R; enantiómero B (SFC-MS)).

25

#### Ejemplo B17

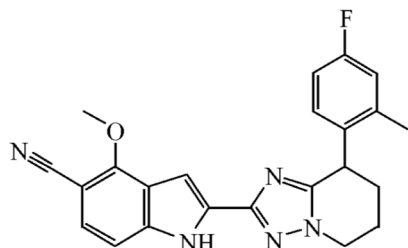
30 Preparación de compuesto 58



5 Se añadió TFA (2 ml, 26,168 mmoles) a compuesto intermedio 77 (75 mg, 0,137 mmoles) en DCM (4,39 ml, 68,591 mmoles) a 0 °C, después se agitó la m. r. a t. a. durante 5 h. Después de este tiempo, se diluyó la m. r. con DCM y se añadió a una disol., fría de NaHCO<sub>3</sub> sat., a 0°C y se agitó durante 10 min. Se comprobó el pH (>7). Se añadió DCM y se extrajo la reacción. Se secó la c. o., (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un bruto que se disolvió en THF (3,29 ml). Se añadió NaOH (1 M en agua, 0,412 ml, 0,412 mmoles) a t. a. y se agitó la m. r. durante 30 min, después se neutralizó por adición de NH<sub>4</sub>Cl sat., ac., y se extrajo con EtOAc. Se lavó la c. o., con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; DCM/(NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH) de 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó para proporcionar compuesto 58 como un sólido. Rendimiento: 30 mg de compuesto 58 (53% de rendimiento).

## Ejemplo B18

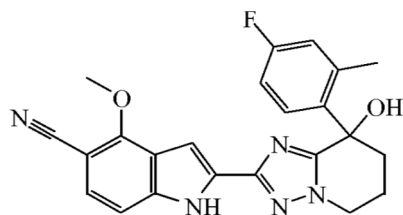
## Preparación de compuesto 59



15 Se preparó compuesto 59 (mezcla de enantiómeros R y S) siguiendo un protocolo de reacción análogo como se describe en el Ejemplo B11 (88% de rendimiento).

## Ejemplo B19

## Preparación de compuesto 60



20 A una disol., de compuesto 59 (290 mg, 0,722 mmoles) en DMF (12 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite de parafina, 87 mg, 2,167 mmoles) y después se burbujó O<sub>2</sub> por la disol., agitada durante 2 d. Se diluyó la m. r. con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la c. o., (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Se realizó purificación por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; eluyente: heptano/EtOAc de 100/0 a 0/100), para proporcionar una fracción que se purificó más por HPLC Prep [RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: disol., de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua/CH<sub>3</sub>CN]. Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo proporcionando el compuesto deseado. Rendimiento: 52 mg de compuesto 60 (17% de rendimiento).

30 Usando protocolos de reacción análogos como se describe en los ejemplos anteriores, se han preparado los compuestos enumerados en las Tablas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h y 1i.

'Co. N° significa número de compuesto.

'Pr.' se refiere al número del Ejemplo en analogía a cuyo protocolo se sintetizó el compuesto.

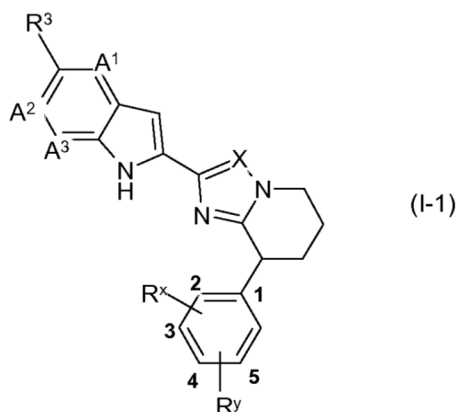
B1\* se refiere a desprotección de [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM) en vez de desprotección de *tert*-butoxicarbonilo (tBOC) (condiciones muy similares: desprotección ácida por TFA o HCl seguido por tratamiento con NaOH).

- 5 † indica que la reacción se realizó sobre un sustrato protegido y se realizó como la última etapa una desprotección siguiendo métodos clásicos conocidos para los expertos en la materia.






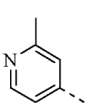
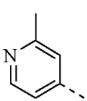
En el caso de que no se indique estereoquímica específica para un estereocentro de un compuesto o en el caso de que no se indique rotación óptica (RO) o SFCMS, esto significa que el compuesto se obtuvo como una mezcla de los enantiómeros R y S. En el caso de que no se indique forma de sal, el compuesto se obtuvo como una base libre.

10








Tabla 1a

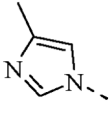
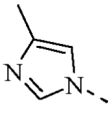
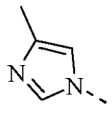
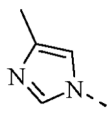
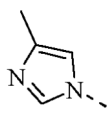
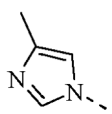
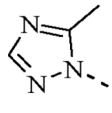
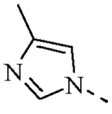
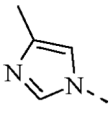


Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
15	B4	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	H	
4	B4	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
16	B1*	CN	CH	CH	CH	CH	2-Cl	H	.HCl
17	B4	CN	CH	CH	CH	CH	2-CF <sub>3</sub>	H	
18	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	
12	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	
19	B1*	CN	CH	CH	CH	N	2-OCH <sub>3</sub>	H	
20	B7	CN	CH	CH	CH	N	3-OCF <sub>3</sub>	H	
13	B10	CN	CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	RO: -96,61° (589 nm; 20 °C; 0,3985 % p/v; MeOH)
14	B10	CN	CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	RO: +97,42° (589 nm; 20 °C; 0,4465 % p/v; MeOH)
21	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-F	5-CF <sub>3</sub>	
22	B7	CN	CH	CH	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	4-F	
9	B5	CN	CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
10	B9	CN	CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: -87,92° (589 nm; 20 °C; 0,72 % p/v; MeOH)
11	B9	CN	CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: +72,53° (589 nm; 20 °C; 0,95 % p/v; MeOH)

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
23	B5	CN	CH	CH	N	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
3	B3	CN	CH	CH	N	N	2-CH <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	
24	B7	CN	CH	N	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	
25	B7	CN	N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	
26	B7	CN	N	CH	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	
27	B7	CN	N	CH	CH	N	2-OCF <sub>3</sub>	H	
7	B7	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	
28	B7	CN	CH	COCH <sub>3</sub>	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	
29	B7	OCH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	
8	B8		CH	CH	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	
30	B5		CH	N	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	
5	B5		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	.HCl
31	B2		CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	
32	B1 <sup>*</sup>		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
2	B2		CH	CH	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	.2 HCl
6	B6		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	H	

ES 2 555 167 T3

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
33	B1*		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
61	B7	H	CH	C-CN	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	
62	B7†	CN	CH	CH	CH	N	2-Cl	H	
63	B11	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: +75,64° (589 nm; 20 °C; 0,5645 % p/v; DMF)
64	B11	CN	CH	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: -77,41° (589 nm; 20 °C; 0,704 % p/v; DMF)
65	B5†		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: -45,52° (589 nm; 20 °C; 0,3515 % p/v; DMF)
66	B5†		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: +48,58° (589 nm; 20 °C; 0,2635 % p/v; DMF)
67	B11	CN	CH	CH	CH	CH	2-OCH <sub>3</sub>	H	
68	B7†	CN	CH	N	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
69	B6†		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	R o S
70	B6†		N	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	S o R
71	B5		CH	N	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
72	B7†	CN	CH	N	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
73	B5		CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
74	B7 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
75	B7 <sup>†</sup>	CN	N	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
76	B5		CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
77	B5		CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
78	B8 <sup>†</sup>		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
79	B8 <sup>†</sup>		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
80	B8 <sup>†</sup>		CH	CH	CH	N	2-OCH <sub>3</sub>	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
81	B8 <sup>†</sup>		CH	CH	CH	N	2-OCH <sub>3</sub>	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
59	B18	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
82	B8 <sup>†</sup>		CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
83	B8 <sup>†</sup>		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
84	B8 <sup>†</sup>		COCH <sub>3</sub>	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	S o R; enantiómero B (SFC-MS)

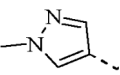
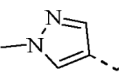
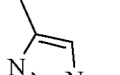
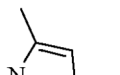
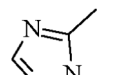
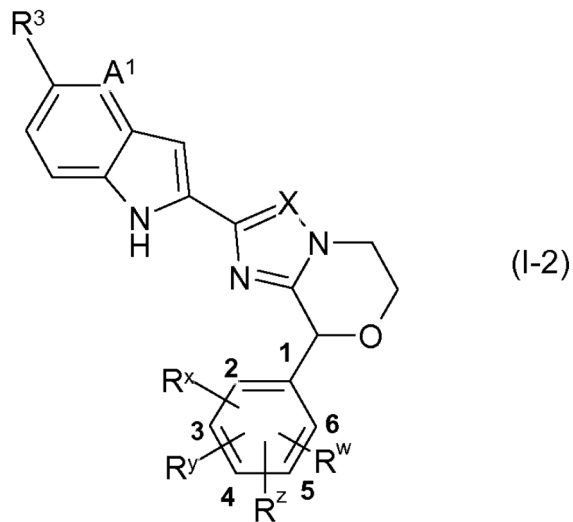
Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
85	B6 <sup>†</sup>		N	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: +29,49° (589 nm; 20 °C; 0,59 % p/v; DMF)
86	B6 <sup>†</sup>		N	CH	CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: -45,94° (589 nm; 20 °C; 0,505 % p/v; DMF)
87	B8 <sup>†</sup>		CH	CH	N	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
88	B8 <sup>†</sup>		CH	CH	N	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
89	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	CH	N	2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	
90	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	CH	N	2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	RO: -26,46° (589 nm; 20 °C; 0,48 % p/v; DMF)
91	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	CH	N	2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	RO: +24,35° (589 nm; 20 °C; 0,46 % p/v; DMF)
92	B8 <sup>†</sup>		CH	CH	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	

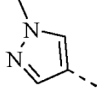
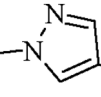
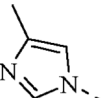
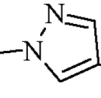
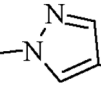
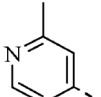
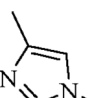
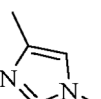
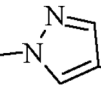


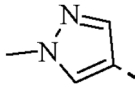
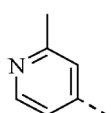
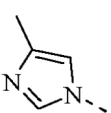
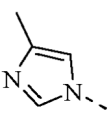
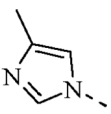
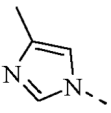
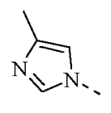
Tabla 1b

(cPr significa ciclopropilo)



Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>w</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
1	B1	CN	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	
34	B1	CN	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	H	
35	B7	CN	CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	
36	B8		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	
37	B8		CH	N	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	
39	B5		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
94	B5		N	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
95	B5	CN	CH	N	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>w</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
96	B6 <sup>†</sup>		COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
46	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
97	B5	CN	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
98	B5	CN	CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
99	B6 <sup>†</sup>		CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
100	B5		CH	N	2-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-F	H	H	
101	B6 <sup>†</sup>		N	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
102	B6 <sup>†</sup>		N	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
103	B6 <sup>†</sup>		CH	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
104	B5		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	3-F	4-F	H	
105	B5		CH	N	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
106	B6		N	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>w</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
107	B6		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
108	B6		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
47	B13	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	RO: -73,46° (589 nm; 20 °C; 0,3825 % p/v; DMF)
48	B13	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	RO: +71,78° (589 nm; 20 °C; 0,9 % p/v; DMF)
109	B5		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
110	B5		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
111	B7 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
112	B8 <sup>†</sup>		COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
113	B8 <sup>†</sup>		COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
114	B7 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	RO: -66,33° (589 nm; 20 °C; 0,199 % p/v; DMF)
115	B7 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	RO: +60,45° (589 nm; 20 °C; 0,177 % p/v; DMF)
55	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	
116	B5		CH	N	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	4-F	5-F	

## ES 2 555 167 T3

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>w</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
56	B16	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
57	B16	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
117	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	6-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
118	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	6-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
119	B7 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	6-F	H	H	
120	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	
121	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	
40	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	
122	B7 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	6-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
123	B7 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	6-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
124	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	6-CH <sub>3</sub>	H	H	
49	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	H	H	H	
125	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	6-CF <sub>3</sub>	H	H	
126	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	6-CF <sub>3</sub>	H	H	
127	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	
128	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	
129	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	6-CH <sub>3</sub>	H	H	
130	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-Cl	H	H	H	
131	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CF <sub>3</sub>	3-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
132	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CF <sub>3</sub>	3-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
50	B14	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	H	H	H	RO: -45,64° (589 nm; 20 °C; 0,298 % p/v; DMF)

## ES 2 555 167 T3

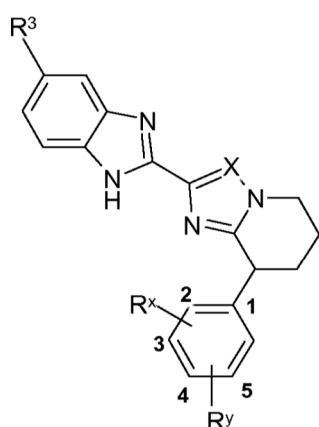

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>w</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
51	B14	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-Cl	H	H	H	RO: +49,05° (589 nm; 20 °C; 0,685 % p/v; DMF)
133	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CF <sub>3</sub>	3-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
134	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CF <sub>3</sub>	3-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
135	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	3-CH <sub>3</sub>	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
136	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	3-CH <sub>3</sub>	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
41	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	RO: -84,34° (589 nm; 20 °C; 0,415 % p/v; DMF)
42	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	RO: +69,05° (589 nm; 20 °C; 0,475 % p/v; DMF)
137	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-Cl	H	H	H	RO: -29,34° (589 nm; 20 °C; 0,91 % p/v; DMF)
138	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	6-CH <sub>3</sub>	H	H	RO: -69,74° (589 nm; 20 °C; 0,575 % p/v; DMF)
139	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	6-CH <sub>3</sub>	H	H	RO: +69,08° (589 nm; 20 °C; 0,705 % p/v; DMF)
140	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-Cl	H	H	H	RO: +30,67° (589 nm; 20 °C; 0,75 % p/v; DMF)
141	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	6-CH <sub>3</sub>	H	H	RO: -56,17° (589 nm; 20 °C; 0,81 % p/v; DMF)
142	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	6-CH <sub>3</sub>	H	H	RO: +60,75° (589 nm; 20 °C; 0,80 % p/v; DMF)
143	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	3-Cl	4-F	H	H	
144	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	3-Cl	4-F	H	H	
145	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	RO: -67,86° (589 nm; 20 °C; 0,42 % p/v; DMF)
146	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	H	RO: +63,24° (589 nm; 20 °C; 0,37 % p/v; DMF)
147	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	RO: -56,91° (589 nm; 20 °C; 0,55 % p/v; DMF)
148	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	3-CH <sub>3</sub>	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)

## ES 2 555 167 T3

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>w</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
149	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	3-CH <sub>3</sub>	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
150	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	3-F	H	H	RO: +66,15° (589 nm; 20 °C; 0,585 % p/v; DMF)
151	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	5-F	H	H	
152	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	6-CF <sub>3</sub>	H	H	RO: +102,44° (589 nm; 20 °C; 0,45 % p/v; DMF)
153	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	6-CF <sub>3</sub>	H	H	RO: -94,89° (589 nm; 20 °C; 0,45 % p/v; DMF)
154	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	3-Cl	4-F	H	H	RO: -188° (589 nm; 20 °C; 0,325 % p/v; DMF)
155	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	3-Cl	4-F	H	H	RO: +182,9° (589 nm; 20 °C; 0,345 % p/v; DMF)
156	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	3-Cl	4-F	H	H	RO: -158,1° (589 nm; 20 °C; 0,315 % p/v; DMF)
157	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	3-Cl	4-F	H	H	RO: +150,15° (589 nm; 20 °C; 0,333 % p/v; DMF)
158	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	5-F	H	H	RO: -86,15° (589 nm; 20 °C; 0,325 % p/v; DMF)
159	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CH <sub>3</sub>	5-F	H	H	RO: +86,11° (589 nm; 20 °C; 0,36 % p/v; DMF)
160	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
161	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
162	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	6-CF <sub>3</sub>	H	H	RO: +84° (589 nm; 20 °C; 0,95 % p/v; DMF)
163	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-F	6-CF <sub>3</sub>	H	H	RO: -91,68° (589 nm; 20 °C; 0,95 % p/v; DMF)
164	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	RO: -108,77° (589 nm; 20 °C; 0,73 % p/v; DMF)
165	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-F	5-CF <sub>3</sub>	H	H	RO: +114,56° (589 nm; 20 °C; 0,57 % p/v; DMF)
43	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	R <sup>z</sup>	R <sup>w</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
44	B12	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	S o R; RO: -115,13° (589 nm; 20 °C; 0,357 % p/v; DMF); enantiómero A (SFC-MS)
45	B12	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-CF <sub>3</sub>	H	H	H	R o S; enantiómero B (SFC-MS)
166	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
167	B11	CN	COC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
168	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
169	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-cPr	H	H	H	RO: +39,19° (589 nm; 20 °C; 0,37 % p/v; DMF)
170	B11	CN	COCH <sub>3</sub>	CH	2-cPr	H	H	H	RO: -40,27° (589 nm; 20 °C; 0,37 % p/v; DMF)
171	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH <sub>3</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	
172	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
173	B5 <sup>†</sup>	CN	COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	R o S; enantiómero A (SFC-MS)

Tabla 1c

 <p>(I-3)</p>									
Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)			
38	B5	CN	N	2-CF <sub>3</sub>	H				
174	B6		N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	R o S; enantiómero A (SFC-MS)			

Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
175	B6		N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	S o R; enantiómero B (SFC-MS)
176	B8		N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: -46,13° (589 nm; 20 °C; 0,3165 % p/v; DMF)
179	B8		N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	RO: +50,49° (589 nm; 20 °C; 0,309 % p/v; DMF)
177	B8		N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	

Tabla 1d

<p style="text-align: right;">(I-4)</p>								
Co. N°	Pr.	R <sup>3</sup>	A <sup>1</sup>	R <sup>a</sup>	X	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
178	B11 <sup>#</sup>		N	CH <sub>2</sub> OH	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
180	B5	CN	CH	F	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	
181	B5	CN	CH	F	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	R o S; enantiómero A (SFC-MS)
182	B5	CN	CH	F	N	2-CH <sub>3</sub>	4-F	S o R; enantiómero B (SFC-MS)

B11<sup>#</sup> significa que el compuesto se obtuvo como un subproducto de una reacción usando el método B11



Tabla 1e

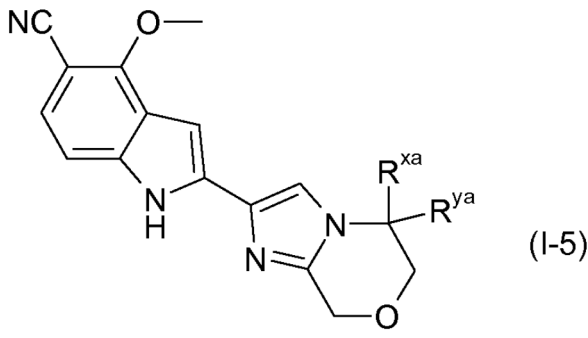
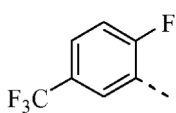

 (I-5)				
Co. N°	Pr.	R <sup>xa</sup>	R <sup>ya</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
183	B7 <sup>†</sup>	CH <sub>3</sub>		
184	B11	H		

Tabla 1f

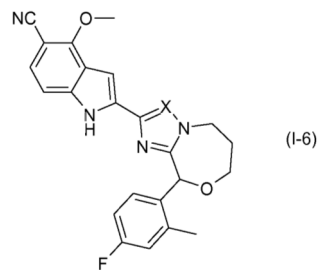
 (I-6)				
Co. N°	Pr.	X	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)	
52	B11	N		
53	B15	N	RO: +20,53° (589 nm; 20 °C; 0,38 % p/v; DMF)	
54	B15	N	RO: -23,71° (589 nm; 20 °C; 0,35 % p/v; DMF)	
185	B11	CH		

Tabla 1g

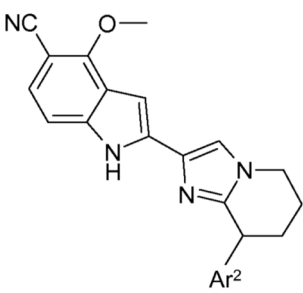
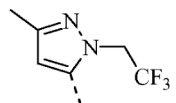
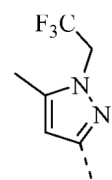
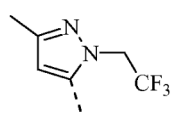
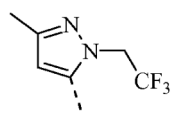
			
Co. Nº	Pr.	Ar <sup>2</sup>	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación óptica (OR)
186	B11		
187	B11		
188	B11		RO: -92,19° (589 nm; 20 °C; 0,32 % p/v; DMF)
189	B11		RO: +95,15° (589 nm; 20 °C; 0,33 % p/v; DMF)

Tabla 1h

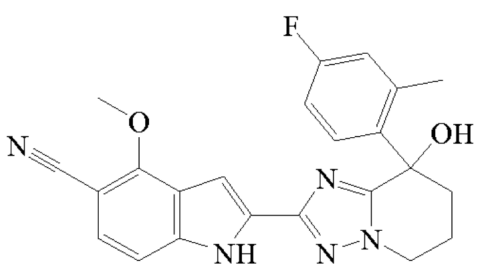
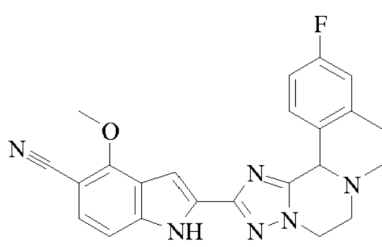
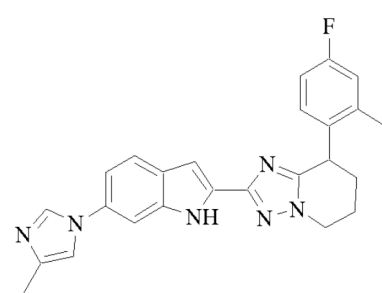
Co. Nº	Pr.	Compuesto	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
60	B19		

Tabla 1i

Co. N°	Pr.	Compuesto	Formas de sal / Estereoquímica / Rotación Óptica (RO)
58	B17		
93	B8		

## Parte analítica

5 Todos los resultados analíticos se obtuvieron con incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con el método analítico.

## Rotación óptica

Para rotaciones ópticas (RO), los valores indicados son valores de  $[\alpha]_D^{20}$  que indican la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D del sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. El camino óptico de la celda es 1 dm.

10 LCMS (Cromatografía Líquida/Espectrometría de masas)

## Procedimiento general A

15 Se realizó la medición LC usando un sistema Acquity UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Realización) (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijada a 55°C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se repartió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. Se adquirieron espectros de masas por escaneo de 100 a 1.000 en 0,18 segundos (s) usando un tiempo de permanencia de 0,02 s. El voltaje de aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó N<sub>2</sub> como el gas nebulizador. Se realizó adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

20 Procedimiento general B

25 Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgaseador, un automuestreador, una estufa de columna (fijada a 40°C, a menos que se indique de otro modo), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se repartió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización. Se adquirieron espectros de masas por escaneo de 100 a 1.000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se realizó adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

### Procedimiento general C

Se realizó la medición de HPLC usando un cuadrupolo LC/MSD Agilent G1956A acoplado a un sistema de cromatografía líquida de serie Agilent 1100 que comprende una bomba binaria con desgaseador, un automuestreador, una estufa de columna (termostalizada), un detector UV (detector de haz de diodos) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se repartió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electropulverización (presión atmosférica). El voltaje del capilar fue 3 kV y el voltaje del fragmentador se mantuvo a 70 V y la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100°C. El flujo de gas de secado y los valores de la temperatura fueron 12,0 l/min y 300 ó 350°C, respectivamente. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador (a una presión de 241 kPa (35 psig)). Se realizó adquisición de datos con un sistema de datos Agilent Chemstation.

#### Método 1 LCMS

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Ultra Realización) en una columna C18 híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 ml. El voltaje de cono fue 30 V para modo de ionización positivo y 30 V para modo de ionización negativo.

#### Método 2 LCMS

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna C18 híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para realizar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

#### Método 3 LCMS

Además del procedimiento general B: Se realizó HPLC de fase inversa en una columna C18 Xterra MS (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 25 mM al 95% en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo al 5%; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para realizar una condición de gradiente de 100% de A y 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 minutos a 1% de A y 99% de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

#### Método 4 LCMS

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna C18 híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

#### Método 5 LCMS

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna C18 BEH (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue 30 V para modo de ionización positivo y 30 V para modo de ionización negativo.

#### Método 6 LCMS

Además del procedimiento general A: Se realizó UPLC de fase inversa en una columna C18 BEH (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para realizar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

## Método 7 LCMS

- 5 Además del procedimiento general B: El calentador de columna se fijó a 45 °C. Se realizó HPLC de fase inversa en una columna C18 Atlantis (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70% de metanol + 30% de H<sub>2</sub>O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O/metanol 95/5) para realizar una condición de gradiente de 100% de B a 5% de B + 95% de A en 9 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

## Método 8 LCMS

- 10 Además del procedimiento general C: Se realizó HPLC de fase inversa en una columna C18 YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 50 mm) con un caudal de 2,6 ml/min. Se usó un gradiente de 95% (agua + ácido fórmico al 0,1%) y 5% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 4,80 minutos y se mantuvo durante 1,00 minuto. Se adquirieron espectros de masas por escaneo desde 100 a 1.400 m/z. El intervalo de adquisición de UV-PDA (haz de fotodiodos) se fijó a 190-400 nm. El volumen de inyección estuvo típicamente entre 2-10 µl. La temperatura de la columna fue 35°C.

## Método 9 LCMS

- 15 Además del procedimiento general C: Se realizó HPLC de fase inversa en una columna Phenomenex Kinetex XB-C18 (4,6 x 50 mm; partículas de 2,6 µm) a 35°C, con un caudal de 3,0 ml/min. Se realizó una elución de gradiente de 95% (agua + ácido fórmico al 0,1%) / 5% de Acetonitrilo a 5% (agua + ácido fórmico al 0,1%) / 95% de Acetonitrilo en 4,20 minutos, después se mantuvo la composición de la fase móvil final durante unos 0,70 min., adicionales. El volumen de inyección fue 2 µl. Los intervalos de adquisición de MS y UV-PDA (haz de fotodiodos) se fijaron a 100-20 1.200 m/z y 190-400 nm, respectivamente.

## Puntos de fusión

- Para los compuestos 9, 12, 20, 21, 22 y 27, se determinaron los p. f., en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Se midieron los puntos de fusión (p. f.) con una temperatura oscilando de 50°C a 300°C, usando un gradiente de 10 °C/minuto. Se leyó el valor del p. f., de una pantalla digital.
- 25 El p. f., para los otros compuestos se determinó con un DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los p. f., estándar con un gradiente de temperatura de 10 °C/min. El p. f., de los compuestos 18 y 38 se midió con un gradiente de temperatura de 30 °C/min.

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la tabla 2a.

Tabla 2a: Tiempo de retención ( $t_R$ ) en min., pico  $[M+H]^+$  (molécula protonada), método LCMS y p. f., (punto de fusión en °C). (n. d. significa no determinado).

Co. N°	$t_R$	$[M+H]^+$	Método LCMS	p. f. (°C)
1	1,02	374	5	225,2
2	1,10	474	2	n.d.
3	1,12	423	4	n.d.
4	1,09	371	6	n.d.
5	5,65	410	3	189,4
6	0,95	421	6	266,5
7	1,14	438	1	n.d.
8	7,06	463	7	n.d.
9	3,01	372	9	244,9
10	1,09	372	4	n.d.
11	1,09	372	4	n.d.
12	3,49	354	8	142,1
13	1,04	354	4	n.d.
14	1,04	354	4	n.d.
15	6,11	353	3	n.d.
16	1,09	373	6	n.d.
17	1,19	407	4	n.d.
18	1,12	408	1	229,0
19	1,02	370	6	139,6
20	3,21	424	9	225,1
21	3,14	426	9	184,3
22	3,20	426	9	265,0
23	0,98	373	6	n.d.
24	0,96	355	6	n.d.
25	1,02	355	4	264,9

Co. N°	$t_R$	$[M+H]^+$	Método LCMS	p. f. (°C)
26	1,02	409	5	272,3
27	3,72	424	8	179,3
28	1,12	438	1	n.d.
29	1,13	413	5	183,0
30	0,92	410	6	n.d.
31	0,99	409	5	223,8
32	5,34	428	3	281,7
33	5,79	439	3	267,2
34	1,11	424	5	n.d.
35	1,05	410	1	n.d.
36	0,99	429	4	261,3
37	0,97	465	1	n.d.
38	0,97	409	1	252,2
39	0,98	429	4	278,8
40	1,03	403	6	n.d.
41	0,99	403	6	n.d.
42	0,99	403	6	246,0
43	1,09	439	4	n.d.
44	1,00	439	6	n.d.
45	1,01	439	6	n.d.
46	1,00	403	6	236,2
47	0,99	403	6	242,6
48	1,04	403	6	244,4
49	1,00	405	6	n.d.
50	0,96	405	6	254,3
51	0,96	405	6	255,6
52	1,10	419	6	n.d.

Co. N°	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método LCMS	p. f. (°C)
53	1,03	418	6	n.d.
54	1,03	418	6	n.d.
55	1,02	440	6	n.d.
56	1,02	440	6	n.d.
57	1,02	440	6	n.d.
58	1,10	417	6	n.d.
59	1,09	402	6	n.d.
60	0,98	418	6	287,1
61	6,27	408	3	175,7
62	1,07	374	6	208,6
63	1,09	371	6	n.d.
64	1,09	371	6	n.d.
65	0,92	428	6	n.d.
66	0,92	428	6	n.d.
67	1,08	369	4	251,0
68	0,97	373	6	n.d.
69	n.d.	n.d.	-	283,3
70	n.d.	n.d.	-	283,1
71	0,94	428	6	n.d.
72	0,99	372	6	255,5
73	1,01	427	6	n.d.
74	1,07	401	6	n.d.
75	0,96	372	6	n.d.
76	1,00	427	6	n.d.
77	1,00	427	6	n.d.
78	1,03	456	6	n.d.
79	1,03	456	6	n.d.
80	0,95	425	6	n.d.
81	0,95	425	6	n.d.
82	0,94	428	6	n.d.
83	0,99	457	4	n.d.
84	0,99	457	4	n.d.
85	0,89	427	4	n.d.
86	0,89	427	4	n.d.
87	0,92	428	6	n.d.
88	0,92	428	6	n.d.
89	n.d.	n.d.	-	n.d.
90	0,98	414	6	n.d.
91	0,98	414	6	n.d.
92	0,95	428	6	n.d.
93	1,01	427	6	n.d.
94	0,86	430	4	n.d.
95	1,07	388	6	n.d.
96	0,97	458	6	n.d.

Co. N°	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método LCMS	p. f. (°C)
97	1,01	374	4	255,0
98	n.d.	n.d.	n.d.	253,5
99	5,54	428	3	n.d.
100	1,04	457	6	297,5
101	0,84	429	4	n.d.
102	0,84	429	4	n.d.
103	1,01	439	4	191,8
104	1,01	447	4	n.d.
105	1,02	443	4	285,7
106	0,87	430	6	263,8
107	0,99	429	6	n.d.
108	1,06	440	4	n.d.
109	0,96	429	6	278,9
110	0,95	429	6	278,0
111	1,00	404	6	n.d.
112	0,95	458	6	n.d.
113	0,95	458	6	n.d.
114	n.d.	n.d.	-	257,5
115	1,03	404	4	257,4
116	1,04	461	4	285,1
117	1,01	424	6	n.d.
118	1,01	424	6	n.d.
119	n.d.	n.d.	-	n.d.
120	0,92	415	6	n.d.
121	1,08	458	6	n.d.
122	1,00	423	6	n.d.
123	1,00	423	6	n.d.
124	1,03	403	4	n.d.
125	1,05	458	6	n.d.
126	1,04	457	6	n.d.
127	1,04	404	6	n.d.
128	1,07	457	6	n.d.
129	1,00	404	6	n.d.
130	1,01	406	6	n.d.
131	1,02	457	6	n.d.
132	1,02	457	6	n.d.
133	1,03	458	6	n.d.
134	1,02	458	6	n.d.
135	0,97	403	6	n.d.
136	0,97	403	6	n.d.
137	0,97	406	6	197,5
138	0,95	403	6	297,0
139	0,95	403	6	296,2
140	0,96	406	6	n.d.

Co. N°	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método LCMS	p. f. (°C)
141	0,96	404	6	244,4
142	0,96	404	6	244,8
143	1,01	423	6	n.d.
144	1,05	424	6	n.d.
145	0,92	415	6	n.d.
146	0,92	415	6	n.d.
147	n.d.	n.d.	-	240,4
148	0,98	404	6	n.d.
149	0,98	404	6	n.d.
150	1,02	404	6	238,2
151	0,98	403	6	n.d.
152	1,03	457	6	n.d.
153	1,03	457	6	n.d.
154	1,07	423	6	n.d.
155	1,11	423	6	n.d.
156	n.d.	n.d.	-	267,3
157	1,10	424	4	265,5
158	0,98	403	6	280,1
159	0,98	403	6	277,1
160	1,03	458	6	n.d.
161	1,03	458	6	n.d.
162	0,99	458	6	n.d.
163	0,99	458	6	n.d.
164	1,06	457	6	n.d.
165	1,05	457	6	n.d.

Co. N°	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Método LCMS	p. f. (°C)
166	1,15	432	6	n.d.
167	1,04	447	6	n.d.
168	5,90	454	3	n.d.
169	1,06	411	6	270,8
170	1,06	411	6	269,8
171	1,10	418	6	n.d.
172	1,14	432	6	n.d.
173	1,13	432	6	n.d.
174	6,50	439	7	n.d.
175	6,50	439	7	n.d.
176	6,09	428	7	n.d.
177	5,95	428	7	n.d.
178	0,92	458	6	247,3
179	6,10	428	7	n.d.
180	1,09	390	4	n.d.
181	1,08	390	4	n.d.
182	1,08	390	4	n.d.
183	n.d.	n.d.	-	n.d.
184	n.d.	n.d.	-	n.d.
185	1,09	418	6	n.d.
186	n.d.	n.d.	-	n.d.
187	0,95	455	6	n.d.
188	1,02	455	6	n.d.
189	1,02	455	6	n.d.

## 5 SFC-MS

Para SFC-MS, se usó un sistema SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, USA) que comprendía un módulo de control de bomba dual (FCM-1200) para suministro de CO<sub>2</sub> y modificador, un módulo de control térmico para calentamiento de columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo 1-150°C y válvulas de selección de la columna (Valco, VICI, Houston, TX, USA) para 6 columnas diferentes. El detector de haz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está provisto de una celda de flujo de alta presión (hasta 40 MPa (400 bar)) y configurado con un automuestreador CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, USA) con una interfase de electropulverización Z ortogonal se acopla con el sistema SFC. El control del instrumento, la recogida de datos y el tratamiento se realizaron con una plataforma integrada que consistía en el software SFC ProNTo y software Maslynx.

15 En el caso de que se usara, por ejemplo, 15 % de fase móvil B, esto significa que se usaron 15 % de fase móvil B y 85 % de fase móvil A (suma total 100 %).

Se usó una de las siguientes columnas para cada medición SFC-MS: AS-H Chiralpak<sup>®</sup>, OD-H Chiralcel<sup>®</sup> y OJ-H Chiralcel<sup>®</sup>. Todas las columnas SFC-MS se obtuvieron de Chiral Technologies Europe, que es una filial de DAICEL CHEMICALS INDUSTRIES Ltd.



- 5 Co. N° 174-175: Se realizó SFC-MS en una columna AS-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía isopropilamina al 0,2% (iPrNH<sub>2</sub>)). Se mantuvo 15 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 174 ('enantiómero A') presentó un tiempo de retención más corto (t<sub>R</sub>) en la columna que Co. N° 175 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.
- 10 Co. N° 181-182: Se realizó SFC-MS en una columna AS-H (500 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 15 % B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 181 ('enantiómero A') presentó un tiempo de retención más corto (t<sub>R</sub>) en la columna que Co. N° 182 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.
- 15 Co. N° 76-77: Se realizó SFC-MS en una columna AS-H (500 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 40 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 76 ('enantiómero A') presentó un tiempo de retención más corto (t<sub>R</sub>) en la columna que Co. N° 77 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.
- 20 Co. N° 80-81: Se realizó SFC-MS en una columna AS-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 15 min. Después se aplicó un gradiente de 35 % de B a 50 % de B en 1,5 min y se mantuvo durante 4,1 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 80 ('enantiómero A') presentó un tiempo de retención más corto (t<sub>R</sub>) en la columna que Co. N° 81 ('enantiómero B').
- 25 Co. N° 109-110: Se realizó SFC-MS en una columna AS-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: iPrOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 109 ('enantiómero A') presentó un tiempo de retención más corto (t<sub>R</sub>) en la columna que Co. N° 110 ('enantiómero B').
- 30 Co. N° 160-161: Se realizó SFC-MS en una columna AS-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 15 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 160 ('enantiómero A') presentó un tiempo de retención más corto (t<sub>R</sub>) en la columna que Co. N° 161 ('enantiómero B').
- 35 Co. N° 87-88: Se realizó SFC-MS en una columna AS-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se aplicó un gradiente de 10 % de B a 40 % de B a velocidad de 1,6%/minuto. Con posterioridad, se aplicó un gradiente de 40 % de B a 50 % de B en 2 min. Se mantuvo 50 % de B durante 3,6 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 87 ('enantiómero A') presentó un tiempo de retención más corto (t<sub>R</sub>) en la columna que Co. N° 88 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.
- 40 Co. N° 83-84: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Primero, se mantuvo 35 % de B durante 19 min. Con posterioridad, se aplicó un gradiente de 35 % de B a 50 % de B en 1,5 min y se mantuvo durante 4,1 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 83 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 84 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.
- 45 Co. N° 56-57: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 20 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 56 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 57 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.
- 50 Co. N° 112-113: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 112 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 113 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.
- 55 Co. N° 44-45: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: iPrOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 25 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 23°C. En estas condiciones, Co. N° 44 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 45 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

5 Co. N° 78-79: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (500 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: iPrOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 35 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 78 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 79 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

10 Co. N° 97-98: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (500 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 25 % de B se mantuvo durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 97 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 98 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

15 Co. N° 148-149: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 25 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 23°C. En estas condiciones, Co. N° 148 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 149 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

20 Co. N° 122-123: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 40 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 122 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 123 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

25 Co. N° 101-102: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: EtOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 30 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 101 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 102 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

30 Co. N° 131-132: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 20 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 131 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 132 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

35 Co. N° 133-134: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 20 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 23°C. En estas condiciones, Co. N° 133 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 134 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

40 Co. N° 135-136: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 30 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 23°C. En estas condiciones, Co. N° 135 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 136 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

45 Co. N° 172-173: Se realizó SFC-MS en una columna OD-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 30 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 173 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 172 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

50 Co. N° 117-118: Se realizó SFC-MS en una columna OJ-H (250 x 4,6 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO<sub>2</sub>; fase móvil B: MeOH que contenía iPrNH<sub>2</sub> al 0,2 %). Se mantuvo 30 % de B durante 15 min. La temperatura de la columna se fijó a 30°C. En estas condiciones, Co. N° 117 ('enantiómero A') presentó un t<sub>R</sub> más corto en la columna que Co. N° 118 ('enantiómero B'). Se comparó la medición frente a la mezcla racémica.

#### RMN

55 Para una serie de compuestos, se registraron espectros de RMN de <sup>1</sup>H en un imán Ultrashield de 300 MHz, un Bruker DPX-360, un Bruker DPX-400 o en un espectrómetro Bruker Avance 600 con secuencias de pulsos clásicas, operando a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz, respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl<sub>3</sub>) o DMSO-*d*<sub>6</sub> (DMSO deuterado, dimetil-*d*<sub>6</sub> sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se

## ES 2 555 167 T3

indican en partes por millón (ppm) relativo a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Tabla 2b: Resultados de RMN de  $^1\text{H}$

Co. Nº	Resultados de RMN de $^1\text{H}$ *
1	(400 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,21 (d; $J=2,1$ Hz; 3 H); 4,25 (ddd; $J=12,3; 10,1; 4,0$ Hz; 1 H); 4,36 - 4,44 (m; 2 H); 4,47 - 4,54 (m; 1 H); 6,26 (s; 1 H); 7,01 (dd; $J=2,0; 0,8$ Hz; 1 H); 7,16 (dd; $J=7,3; 1,6$ Hz; 1 H); 7,18 - 7,28 (m; 2 H); 7,44 (dd; $J=8,5; 1,6$ Hz; 1 H); 7,53 (d; $J=8,5$ Hz; 1 H); 8,07 - 8,08 (m; 1 H); 12,21 (s; 1 H)
2	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,89-2,06 (m; 1 H); 2,13-2,28 (m; 2 H); 2,28-2,44 (m; 1 H); 2,77 (s; 3 H); 4,27-4,50 (m; 2 H); 4,60 (dd; $J=9,0; 6,0$ Hz; 1 H); 7,00 (d; $J=1,8$ Hz; 1 H); 7,31 (d; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,52 (t; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,56 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,63 (t; $J=7,5$ Hz; 1 H); 7,76-7,86 (m; 2 H); 8,20 (dd; $J=6,4; 1,6$ Hz; 1 H); 8,25-8,39 (m; 2 H); 8,70 (d; $J=6,2$ Hz; 1 H); 12,03 (s; 1 H)
3	(360 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 2,00 (s. a.; 1 H); 2,36 (s; 6 H); 4,43 (t; $J=6,0$ Hz; 2 H); 4,60 (dd; $J=1,9; 6,0$ Hz; 1 H); 6,96 - 7,14 (m; 2 H); 7,28 (s. a.; 1 H); 7,41 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 8,21 (d; $J=1,8$ Hz; 1 H); 8,62 (d; $J=1,5$ Hz; 1 H); 11,74 (br; s; 1 H)
4	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,81 (s. a.; 1 H); 1,98 (s. a.; 2 H); 2,21 (s. a.; 1 H); 2,32 (s; 3 H); 4,15 (s. a.; 2 H); 4,43 (t; $J=6,8$ Hz; 1 H); 6,65 (d; $J=1,8$ Hz; 1 H); 6,79 - 6,87 (m; 1 H); 6,87 - 6,96 (m; 1 H); 7,05 (dd; $J=10,1; 2,7$ Hz; 1 H); 7,31 (dd; $J=8,4; 1,8$ Hz; 1 H); 7,44 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,67 (s; 1 H); 7,93 (s; 1 H); 11,75 (s; 1 H)
5	(400 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,87 - 1,98 (m; 1 H); 2,07 - 2,21 (m; 2 H); 2,24 - 2,34 (m; 1 H); 2,35 (s; 3 H); 2,36 (d; $J=0,8$ Hz; 3 H); 4,49 - 4,46 (m; 2 H); 4,59 (dd; $J=7,9; 6,3$ Hz; 1 H); 6,89 (dd; $J=7,7; 1,6$ Hz; 1 H); 6,99 (d; $J=2,0$ Hz; 1 H); 7,12 (td; $J=7,5; 1,7$ Hz; 1 H); 7,17 (td; $J=7,3; 1,5$ Hz; 1 H); 7,23 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 7,68 (d; $J=8,5$ Hz; 1 H); 7,99 (d; $J=8,9$ Hz; 1 H); 8,21 (s; 1 H); 9,81 (s; 1 H); 12,37 (d; $J=2,0$ Hz; 1 H); 15,05 (br; s; 1 H)
6	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,92 (s. a.; 1 H); 2,14 (s. a.; 2 H); 2,29 (s. a.; 1 H); 2,36 (s; 3 H); 2,55 (s; 3 H); 4,38 (c; $J=5,7$ Hz; 2 H); 4,59 (t; $J=7,0$ Hz; 1 H); 6,90 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 7,00 (s; 1 H); 7,07 - 7,21 (m; 2 H); 7,21 - 7,29 (m; 1 H); 7,75 - 7,89 (m; 3 H); 7,95 (s; 1 H); 8,50 (d; $J=5,5$ Hz; 1 H); 12,05 (s; 1 H)
7	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,87-2,04 (m; 1 H); 2,12-2,26 (m; 2 H); 2,27-2,40 (m; 1 H); 4,26 (s; 3 H); 4,29-4,45 (m; 2 H); 4,59 (dd; $J=9,1; 5,9$ Hz; 1 H); 7,14 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,20 (d; $J=1,5$ Hz; 1 H); 7,26 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,29 (d; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,51 (t; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,63 (t; $J=7,5$ Hz; 1 H); 7,78 (d; $J=8,1$ Hz; 1 H); 12,26 (s; 1 H)
8	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,89-2,06 (m; 1 H); 2,16 (s; 3 H); 2,17-2,22 (m; 2 H); 2,28-2,40 (m; 1 H); 4,27-4,45 (m; 2 H); 4,59 (dd; $J=9,1; 5,9$ Hz; 1 H); 6,88 (d; $J=1,5$ Hz; 1 H); 7,26 (dd; $J=8,8; 2,2$ Hz; 1 H); 7,28-7,35 (m; 2 H); 7,44 (d; $J=8,8$ Hz; 1 H); 7,51 (t; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,62 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 7,66 (d; $J=2,2$ Hz; 1 H); 7,79 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 7,96 (d; $J=1,1$ Hz; 1 H); 11,75 (d; $J=1,1$ Hz; 1 H)
10	(360 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,87 - 2,00 (m; 1 H); 2,04 - 2,17 (m; 1 H); 2,19 - 2,35 (m; 5 H); 4,35 (t; $J=5,9$ Hz; 2 H); 4,44 (t; $J=6,6$ Hz; 1 H); 6,63 - 6,80 (m; 2 H); 6,85 (dd; $J=9,7; 2,4$ Hz; 1 H); 7,09 (d; $J=1,5$ Hz; 1 H); 7,31 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,38 (dd; $J=8,6, 1,3$ Hz; 1 H); 7,98 (s; 1 H); 9,86 (br; s; 1 H)
14	(360 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 1,95-2,17 (m; 2 H); 2,18-2,35 (m; 2 H); 2,37 (s; 3 H); 4,27-4,44 (m; 2 H); 4,54 (t; $J=6,2$ Hz; 1 H); 6,74 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 7,06-7,13 (m; 2 H); 7,14-7,23 (m; 2 H); 7,35 (d; $J=8,8$ Hz; 1 H); 7,40 (dd; $J=8,4; 1,5$ Hz; 1 H); 7,99 (s; 1 H); 9,43 (br; s; 1 H)
20	(300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 1,93-2,26 (m; 3 H); 2,26-2,48 (m; 1 H); 4,29 (m; $J=5,8; 5,8$ Hz; 3 H); 6,88-6,98 (m; 2 H); 7,01-7,12 (m; 2 H); 7,20-7,27 (m; 1 H); 7,27-7,38 (m; 2 H); 7,92 (s; 1 H); 9,59 (br; s; 1 H)
31	(400 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,81-2,00 (m; 1 H); 2,00-2,21 (m; 2 H); 2,27 (m; $J=9,9; 4,2$ Hz; 1 H); 2,35 (s; 3 H); 3,85 (s; 3 H); 4,27-4,39 (m; 2 H); 4,55 (t; $J=7,1$ Hz; 1 H); 6,79 (d; $J=1,2$ Hz; 1 H); 6,88 (d; $J=6,9$ Hz; 1 H); 7,11 (td; $J=7,3; 1,6$ Hz; 1 H); 7,16 (td; $J=7,4; 1,4$ Hz; 1 H); 7,22 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 7,28 (dd; $J=8,3; 1,4$ Hz; 1 H); 7,33 (d; $J=8,5$ Hz; 1 H); 7,67 (s; 1 H); 7,77 (d; $J=0,8$ Hz; 1 H); 8,01 (s; 1 H); 11,53 (s; 1 H)

ES 2 555 167 T3

Co. N°	Resultados de RMN de $^1\text{H}$ *
36	(600 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,16 (d; $J=0,9$ Hz; 3 H); 2,21 (d; $J=1,8$ Hz; 3 H); 4,22-4,29 (m; 1 H); 4,36-4,43 (m; 2 H); 4,45-4,54 (m; 1 H); 6,26 (s; 1 H); 6,91 (dd; $J=2,1$ ; 0,8 Hz; 1 H); 7,14-7,18 (m; 1 H); 7,20-7,24 (m; 1 H); 7,26 (dd; $J=7,3$ ; 5,6 Hz; 1 H); 7,28 (dd; $J=8,7$ ; 2,1 Hz; 1 H); 7,33 (s; 1 H); 7,46 (dt; $J=8,7$ ; 0,7 Hz; 1 H); 7,68 (d; $J=2,2$ Hz; 1 H); 7,96 (d; $J=1,0$ Hz; 1 H); 11,80 (d; $J=1,6$ Hz; 1 H)
37	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,17 (s; 3 H); 4,27-4,47 (m; 3 H); 4,47-4,64 (m; 1 H); 6,27 (s; 1 H); 6,93 (d; $J=1,5$ Hz; 1 H); 7,29 (dd; $J=8,6$ ; 2,0 Hz; 1 H); 7,35 (s; 1 H); 7,47 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,52 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 7,61-7,78 (m; 3 H); 7,87 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 8,00 (s; 1 H); 11,80 (s; 1 H)
38	(400 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,94-2,10 (m; 1 H); 2,12-2,33 (m; 2 H); 2,33-2,40 (m; 1 H); 4,33-4,49 (m; 2 H); 4,68 (dd; $J=8,7$ ; 6,3 Hz; 1 H); 7,21 (d; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,41-7,51 (m; 2 H); 7,52-7,60 (m; 1 H); 7,66 (d; $J=8,5$ Hz; 1 H); 7,73 (d; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,93 (s; 1 H)
41	(360 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 2,20 (d; $J=1,8$ Hz; 3 H); 4,03 - 4,21 (m; 2 H); 4,23 - 4,34 (m; 5 H); 6,00 (s; 1 H); 6,76 (d; $J=1,8$ Hz; 1 H); 6,84 (d; $J=7,3$ Hz; 1 H); 6,91 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 6,95 - 7,08 (m; 2 H); 7,17 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,31 (s; 1 H); 9,75 (br; s; 1 H)
44	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 4,08 - 4,39 (m; 7 H); 6,13 (s; 1 H); 6,93 (d; $J=1,5$ Hz; 1 H); 7,11 (dd; $J=8,4$ ; 0,7 Hz; 1 H); 7,17 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,39 (d; $J=7,7$ Hz; 1 H); 7,58 - 7,72 (m; 2 H); 7,78 (s; 1 H); 7,83 (dd; $J=7,9$ ; 1,3 Hz; 1 H); 11,78 (s; 1 H)
48	(360 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 2,17 (s; 3 H); 4,03 - 4,21 (m; 2 H); 4,23 - 4,37 (m; 5 H); 5,91 (s; 1 H); 6,64 (td; $J=8,4$ ; 2,6 Hz; 1 H); 6,73 (d; $J=1,8$ Hz; 1 H); 6,76 (dd; $J=9,9$ ; 2,6 Hz; 1 H); 6,87 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 6,92 (dd; $J=8,4$ ; 5,9 Hz; 1 H); 7,15 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,29 (s; 1 H); 10,40 (br; s; 1 H)
50	(360 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 4,08 - 4,21 (m; 2 H); 4,25 - 4,39 (m; 5 H); 6,22 (s; 1 H); 6,74 - 6,80 (m; 1 H); 6,90 (dd; $J=8,4$ ; 0,7 Hz; 1 H); 7,13 - 7,20 (m; 3 H); 7,23 - 7,30 (m; 1 H); 7,32 (s; 1 H); 7,36 - 7,43 (m; 1 H); 9,77 (br; s; 1 H)
53	(360 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2,15 (d; $J=12,4$ Hz; 2 H); 2,28 (s; 3 H); 3,99 - 4,14 (m; 1 H); 4,17 - 4,23 (m; 1 H); 4,24 (s; 3 H); 4,52 - 4,73 (m; 2 H); 6,03 (s; 1 H); 7,00 - 7,09 (m; 1 H); 7,09 - 7,19 (m; 3 H); 7,24 - 7,30 (m; 1 H); 7,36 (dd; $J=8,6$ ; 6,0 Hz; 1 H); 12,16 (br; s; 1 H)
56	(360 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 4,18 - 4,29 (m; 1 H); 4,32 (s; 3 H); 4,34 - 4,42 (m; 1 H); 4,42 - 4,62 (m; 2 H); 6,25 (s; 1 H); 6,98 (dd; $J=8,4$ ; 0,7 Hz; 1 H); 7,26 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,29 - 7,36 (m; 2 H); 7,46 - 7,64 (m; 2 H); 7,71 - 7,84 (m; 1 H); 9,23 (br; s; 1 H)
58	(360 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 2,26 (s; 3 H); 2,32 (s; 3 H); 3,01 (ddd; $J=12,6$ ; 10,8; 4,0 Hz; 1 H); 3,29 - 3,43 (m; 1 H); 4,32 (s; 3 H); 4,36 (s. a.; 1 H); 4,39 - 4,51 (m; 1 H); 4,55 (s; 1 H); 6,78 - 6,91 (m; 2 H); 6,95 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,19 (dd; $J=8,4$ ; 5,9 Hz; 1 H); 7,24 (d; $J=8,4$ Hz; 1 H); 7,27 (d; $J=2,2$ Hz; 1 H); 9,46 (br; s; 1 H)
59	(400 MHz; CLOROFORMO- $d$ ) $\delta$ ppm 1,92 - 1,99 (m; 1 H); 2,05 - 2,19 (m; 1 H); 2,19 - 2,36 (m; 2 H); 2,37 (s; 3 H); 4,31 - 4,38 (m; 5 H); 4,48 (t; $J=6,5$ Hz; 1 H); 6,70 - 6,75 (m; 1 H); 6,76 - 6,84 (m; 1 H); 6,92 (dd; $J=9,7$ ; 2,8 Hz; 1 H); 6,99 (dd; $J=8,5$ ; 0,8 Hz; 1 H); 7,24 - 7,28 (m; 1 H); 7,31 (dd; $J=2,0$ ; 0,8 Hz; 1 H); 9,43 (br; s; 1 H)
60	(600 MHz; DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1,75 (s; 3 H); 1,97 (dt; $J=13,8$ ; 3,1 Hz; 1 H); 2,05 (d; $J=11,4$ Hz; 1 H); 2,18 - 2,28 (m; 1 H); 2,35 - 2,47 (m; 1 H); 4,26 (s; 3 H); 4,26 - 4,32 (m; 1 H); 4,45 (dd; $J=12,5$ ; 4,5 Hz; 1 H); 6,48 (s. a.; 1 H); 6,97 (dd; $J=10,1$ ; 2,6 Hz; 1 H); 7,08 (td; $J=8,5$ ; 2,9 Hz; 1 H); 7,15 (d; $J=8,5$ Hz; 1 H); 7,21 (d; $J=0,7$ Hz; 1 H); 7,27 (d; $J=8,5$ Hz; 1 H); 7,79 (dd; $J=8,8$ ; 6,3 Hz; 1 H); 12,33 (br; s; 1 H)

\*en el caso de enantiómeros sólo se indica un compuesto

Farmacología

A) Investigación de los compuestos de la invención para actividad moduladora de la y-secretasa.

Se realizó investigación usando células de neuroblastoma humano SKNBE2 soportando el tipo natural hAPP 695, cultivado en Medio Eagle Modificado de Dulbecco/ mezcla de Nutrientes F-12 (DMEM/NUT-mezcla F-12) (HAM) proporcionado por Invitrogen (cat n° 10.371-029) conteniendo Suero al 5%/Fe suplementado con aminoácidos no esenciales al 1%, 1-glutamina 2 mM, Hepes 15 mM, penicilina 50 U/ml (unidades /ml) en 50 µg/ml de estreptomina.

5

Se realizó la investigación usando una modificación del ensayo como se describe en Citron et al (1.997) Nature Medicine 3: 67. En pocas palabras, se pusieron en placas células en una placa de 384 pozos a  $10^4$  células /pozo en Ultraculture (Lonza, BE12-725F) enriquecido con glutamina al 1% (Invitrogen, 25.030-024), aminoácido no esencial al 1% (NEAA, por sus siglas en inglés), 50 U/ml de penicilina en 50 µg/ml de estreptomina en presencia de compuesto de ensayo a diferentes concentraciones de ensayo. Se incubó la mezcla de célula/compuesto durante la noche a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%. Al día siguiente se ensayó el medio mediante dos inmunoensayos de sándwich, para Aβ42 y Aβtotal. Se cuantificaron las concentraciones de Aβtotal y Aβ42 en el sobrenadante de células usando la tecnología Aphalisa (Perkin Elmer). Alfalisa es un ensayo de sándwich que usa anticuerpo biotinilado unido a perlas de donante recubiertas de estreptavidina y anticuerpo conjugado a perlasceptoras. En presencia de antígeno, las perlas se pusieron en estrecha proximidad. La excitación de las perlas de donante provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que provocan una cascada de transferencia de energía en las perlasceptoras, dando como resultado emisión de luz. Para cuantificar la cantidad de Aβ42 en el sobrenadante de células, se acopló anticuerpo monoclonal específico al C terminal de Aβ42 (JRF/cAβ42/26) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico al N terminal de Aβ (JRF/AβN/25) para reaccionar con las perlas donadoras. Para cuantificar la cantidad de Aβtotal en el sobrenadante de células, se acopló anticuerpo monoclonal específico al N terminal de Aβ (JRF/AβN/25) a las perlas receptoras y se usó anticuerpo biotinilado específico a la región media de Aβ (4G8 biotinilado) para reaccionar con las perlas donadoras.

10

15

20

Para obtener los valores indicados en la Tabla 3, se calcularon los datos como porcentaje de la cantidad máxima de beta-amiloide 42 medida en ausencia del compuesto de ensayo. Se analizaron las curvas de respuesta a la dosis sigmoide usando análisis de regresión no lineal con porcentaje del control representado gráficamente frente al log de la concentración del compuesto. Se usó una ecuación de 4 parámetros para determinar el IC<sub>50</sub>.

25

**Tabla 3:** ("n.d." significa no determinado)

Co. N°	IC50 Aβ42 (µM)	IC50 Aβtotal (µM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (µM)	IC50 Aβtotal (µM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (µM)	IC50 Aβtotal (µM)
18	0,117	>10	15	0,089	>10	178	0,058	>10
8	0,046	>10	6	0,047	>10	68	0,316	>10
2	0,022	7,413	13	0,072	>10	94	0,170	1,820
7	0,035	>10	14	2,951	>10	69	0,117	>10
28	0,107	>10	36	0,062	>10	70	1,000	>10
61	3,981	>10	5	0,105	>10	180	0,178	>10
35	0,363	>10	4	0,087	>10	71	0,065	>10
37	0,048	0,832	23	0,589	>10	72	0,126	>10
38	0,871	>10	24	0,257	>10	73	0,043	>10
29	4,786	>15,136	10	0,102	>10	74	0,112	>10
27	0,339	>10	11	3,467	>10	95	0,355	>10
26	0,331	>10	16	0,112	>10	93	1,479	>10

ES 2 555 167 T3

Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)
21	0,355	>10	30	0,052	>10	75	0,174	>10
20	0,275	>10	32	0,148	>10	96	0,074	>10
22	0,138	>10	33	0,049	>10	46	0,054	>10
9	0,138	>10	19	0,661	>10	76	0,141	>10
17	0,087	>10	62	0,245	>10	77	0,024	>10
12	0,126	>10	63	4,467	>10	78	0,030	>10
31	0,076	>10	64	0,068	>10	79	0,186	>10
1	0,295	>10	65	0,046	7,244	80	0,468	>10
34	0,692	>10	66	0,447	>10	81	0,074	>10
3	0,437	>10	67	0,501	>10	181	5,888	>10
25	0,398	>10	39	0,038	0,214	182	0,117	>10
97	0,219	>10	183	2,884	>10	148	0,074	>10
98	5,495	>10	119	0,055	>10	149	1,862	>10
59	0,025	3,715	184	3,090	5,370	150	2,188	>10
82	0,066	>10	120	0,123	>10	151	0,054	>10
92	0,170	>10	89	0,056	>10	152	3,802	>10
99	0,078	>10	40	0,035	>10	153	0,036	>10
83	0,014	2,344	121	0,110	>10	154	0,065	>10
84	0,048	5,370	122	0,039	>10	155	1,479	>10
100	0,048	>10	123	2,818	>10	156	0,085	>10
101	2,188	>10	124	0,047	>10	157	7,586	>10
102	0,089	>10	49	0,058	>10	158	0,023	>10
85	9,120	>10	125	0,071	>10	159	0,676	>10
86	0,112	>10	52	0,044	>10	160	5,129	>10
103	0,026	>10	126	0,055	>10	161	0,098	>10

ES 2 555 167 T3

Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)
104	0,044	>10	127	0,033	>10	162	6,918	>10
105	0,034	>10	128	0,060	>10	163	0,052	>10
106	0,447	>10	129	0,046	>10	164	0,041	>10
107	0,148	>10	130	0,079	>10	165	4,365	>10
108	0,040	>10	131	0,027	6,457	44	0,021	>10
47	0,023	>10	132	0,490	>10	45	0,372	>10
48	1,023	>10	50	0,031	>10	58	0,049	>10
109	0,537	>10	51	0,708	>10	53	0,035	>10
110	0,036	>10	133	0,059	>10	54	2,344	>10
87	0,447	>10	134	1,000	>10	166	0,347	>10
88	0,065	>10	135	0,036	>10	167	0,257	>10
111	0,093	>10	136	1,259	>10	168	0,245	>10
112	0,021	>10	41	0,020	>10	185	0,126	>10
113	0,151	>10	42	0,468	>10	186	0,661	>10
174	0,110	>10	137	0,049	>10	187	8,318	>10
175	0,028	>10	138	0,019	>10	173	0,251	>10
114	0,032	>10	139	1,622	>10	172	>10	>10
115	1,479	>10	140	1,148	>10	188	0,107	>10
55	0,072	>10	141	0,028	>10	189	7,943	>10
179	0,407	>10	142	2,818	>10	171	0,151	>10
176	0,089	>10	143	0,186	>10	60	0,138	>10
177	2,512	>10	144	0,214	>10	170	0,011	>10
116	0,033	>10	145	0,110	>10	169	0,759	>10
56	0,045	>10	146	6,166	>10	43	n.d.	n.d.
57	0,603	>10	90	0,040	>10			

Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)	Co. N°	IC50 Aβ42 (μM)	IC50 Aβtotal (μM)
117	0,037	>10	91	1,202	>10			
118	3,802	>10	147	0,031	>10			

B) Demostración de eficacia in vivo

B-1a) Aβ42

5 Se pueden usar agentes reductores de Aβ42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente demostrar la eficacia en modelos animales tales como, pero no limitado a, ratón, rata o conejillo de indias. Puede que no se diagnostique EA al mamífero o puede no presentar una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobreproduzca y eventualmente deposite Aβ de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.

10 Los agentes reductores de Aβ42 se pueden administrar en cualquier forma clásica usando cualquier método clásico. Por ejemplo, pero no limitado a, los agentes reductores de Aβ42 pueden estar en la forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Se pueden administrar agentes reductores de Aβ42 en cualquier dosis que sea suficiente para reducir de manera significativa los niveles de Aβ42 en la sangre, plasma sanguíneo, suero, fluido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) o el cerebro.

15 Para determinar si la administración fuerte de un agente reductor de Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 in vivo, se usaron roedores no transgénicos, por ej., ratones o ratas. Los animales tratados con el agente reductor de Aβ42 se examinaron y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles en el cerebro de Aβ42 soluble y Aβ total por técnicas clásicas, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de Aβ42 una vez que se pudo establecer el transcurso de tiempo de comienzo del efecto.

20 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de Aβ42 in vivo pero sólo es una de las muchas variaciones que se podían usar para optimizar los niveles de Aβ detectables. Por ejemplo, se formularon compuestos reductores de Aβ42 en 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β-ciclodextrina) en agua o 20% de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes reductores de Aβ42 se administraron como una dosis oral única o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayunas la noche previa. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de Aβ42.

30 Se recogió sangre por decapitación y desangrados en tubos de recogida tratados con AEDT. Se centrifugó sangre a 1.900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló de manera súbita para análisis posterior. Se retiró el cerebro del cráneo y cerebro posterior. Se retiró el cerebelo y se separaron los hemisferios izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta homogeneización para ensayos bioquímicos.

35 Se volvieron a suspender cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA al 0,4% (dietilamina)/NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogenados a 20.800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Se centrifugaron los sobrenadantes a 221,300 x g durante 50 min. Después se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos eppendorf frescos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar Aβtotal y Aβ42.

40 Para cuantificar la cantidad de Aβtotal y Aβ42 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se usaron Ensayos de Inmunsorbente Ligado a Enzima. En pocas palabras, se prepararon los patrones (una dilución de Aβ1-40 y Aβ1-42 sintéticos, Bachem) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales oscilando de 10.000 a 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo JRF/rAβ/2 N-terminal etiquetado con HRPO para detección de Aβ42 y con el anticuerpo 4G8 de dominio medio biotinilado para detección de Aβtotal. Después se añadieron 50 μl de conjugado/muestra o conjugado/ mezclas de patrón a la placa recubierta con anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen de manera selectiva el extremo C-terminal de Aβ42, anticuerpo JRF/cAβ42/26, para detección de Aβ42 y el N-terminal de Aβ, anticuerpo JRF/rAβ/2, para



- 5 detección de A $\beta$ total). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo–amiloide. Después de esta incubación y posteriores etapas de lavado se acabó el ELISA para cuantificación de A $\beta$ 42 por adición de sustrato de peroxidasa fluorogénica Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).
- Para detección de A $\beta$ total, se añadió un Conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa, seguido 60 min más tarde por una etapa de lavado adicional y adición de sustrato de peroxidasa fluorogénica Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, Il). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).
- 10 En este modelo una reducción de A $\beta$ 42 comparada con animales no tratados sería ventajosa, en particular una reducción de A $\beta$ 42 con al menos 10%, más en particular una reducción de A $\beta$ 42 con al menos 20%.
- B-2a) A $\beta$ 38
- 15 Se pueden usar agentes que aumentan A $\beta$ 38 de la invención para tratar la EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente demostrar eficacia en modelos de animales tales como, pero no limitado a, ratón, rata o conejillo de indias. Puede que no se diagnostique EA al mamífero o puede no presentar una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobreproduzca y eventualmente deposite A $\beta$  de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.
- 20 Los agentes que aumentan A $\beta$ 38 se pueden administrar en cualquier forma clásica usando cualquier método clásico. Por ejemplo, pero no limitado a, los agentes que aumentan A $\beta$ 38 pueden estar en la forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Se pueden administrar agentes que aumentan A $\beta$ 38 en cualquier dosis que sea suficiente para aumentar de manera significativa los niveles de A $\beta$ 38 en la sangre, plasma, suero, fluido cerebroespinal (CSF) o el cerebro.
- 25 Para determinar si la administración fuerte de un agente que aumenta A $\beta$ 38 aumentaría los niveles de A $\beta$ 38 in vivo, se usaron roedores no transgénicos, por ej., ratones o ratas. Los animales tratados con los agentes que aumentan A $\beta$ 38 se examinaron y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles en el cerebro de A $\beta$ 38 soluble y A $\beta$  total por técnicas clásicas, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados del aumento de A $\beta$ 38 una vez que se pudo establecer el transcurso de tiempo de comienzo del efecto.
- 30 Se muestra un protocolo típico para medir el aumento de A $\beta$ 38 in vivo pero sólo es una de las muchas variaciones que se podían usar para optimizar los niveles de A $\beta$  detectables. Por ejemplo, se formularon agentes que aumentan A $\beta$ 38 en 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de  $\beta$ -ciclodextrina) en agua o 20% de hidroxipropil  $\beta$  ciclodextrina. Los agentes que aumentan A $\beta$ 38 se administraron como una dosis oral única o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayunas la noche previa. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A $\beta$ 38.
- 35 Se recogió sangre por decapitación y desangrados en tubos de recogida tratados con AEDT. Se centrifugó sangre a 1.900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló de manera súbita para análisis posterior. Se retiró el cerebro del cráneo y cerebro posterior. Se retiró el cerebelo y se separaron los hemisferios izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta homogeneización para ensayos bioquímicos.
- 40 Se volvieron a suspender cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4% /NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogenados a 20.800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Se centrifugaron los sobrenadantes a 221,300 x g durante 50 min. Después se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos eppendorf frescos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A $\beta$ total y A $\beta$ 38.
- 45 Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A $\beta$ total y A $\beta$ 38.
- 50 Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ total y A $\beta$ 38 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se usaron Ensayos de Inmunsorbente Ligado a Enzima. En pocas palabras, se prepararon los patrones (una dilución de A $\beta$ 1-40 y A $\beta$ 1-38 sintéticos, ANASPEC) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales oscilando de 10.000 a 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo N-terminal etiquetado con HRPO para detección de A $\beta$ 38 y con el anticuerpo 4G8 de dominio medio biotinilado para detección de A $\beta$ total. Después se añadieron 50  $\mu$ l de conjugado/muestra o conjugado/ mezclas de patrón a la placa recubierta
- 55

5 con anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocen de manera selectiva el extremo C-terminal de A $\beta$ 38, anticuerpo J&JPRD/A $\beta$ 38/5, para detección de A $\beta$ 38 y el N-terminal de A $\beta$ , anticuerpo JRF/rA $\beta$ /2, para detección de A $\beta$ total). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C para permitir a formación del complejo anticuerpo – amiloide. Después de esta incubación y posteriores etapas de lavado se acabó el ELISA para cuantificación de A $\beta$ 38 por adición de sustrato de peroxidasa fluorogénica Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).

10 Para detección de A $\beta$ total, se añadió un Conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa, seguido 60 min más tarde por una etapa de lavado adicional y adición de sustrato de peroxidasa fluorogénica Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min (excitación 320 nm /emisión 420 nm).

En este modelo un aumento de A $\beta$ 38 comparado con animales no tratados sería ventajoso, en particular un aumento de A $\beta$ 38 con al menos 10%, más en particular un aumento de A $\beta$ 38 con al menos 20%.

#### B-3a) Resultados

15 Los resultados se muestran en la Tabla 4 (dosis 30 mg/kg de dosificación oral) (el valor para animales no tratados como control (Ctrl) se fijó a 100):

Co. N°	A $\beta$ 38 (% frente a Ctrl) _Media	A $\beta$ 42 (% frente a Ctrl) _Media	A $\beta$ total (% frente a Ctrl) _Media
7	120	82	96
8	181	41	86
9	87	66	97
12	96	94	91
18	87	88	102
20	122	93	113
37	118	64	93
6	78	79	87
13	116	79	80
5	123	106	80
4	141	63	82
10	115	72	105
16	120	74	95
30	118	91	97
63	98	121	121
64	122	48	100
65	101	82	108

Co. Nº	Aβ38 (% frente a Ctrl) _Media	Aβ42 (% frente a Ctrl) _Media	Aβtotal (% frente a Ctrl) _Media
39	132	74	99
178	122	123	112
69	106	83	122
71	115	108	115
73	120	43	80
74	117	49	85
96	124	55	92
46	109	52	88
77	168	104	102
182	132	122	118
59	91	55	86
99	96	63	115
102	82	98	121
47	87	45	117
111	107	87	120
114	88	95	n.d.
55	130	55	111
176	93	93	101
117	106	63	103

B-1b) Aβ42

5 Se pueden usar agentes reductores de Aβ42 de la invención para tratar EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente demostrar la eficacia en modelos animales tales como, pero no limitado a, ratón, rata o conejillo de indias. Puede que no se diagnostique EA al mamífero o puede no presentar una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobreproduzca y eventualmente deposite Aβ de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.

10 Los agentes reductores de Aβ42 se pueden administrar en cualquier forma clásica usando cualquier método clásico. Por ejemplo, pero no limitado a, los agentes reductores de Aβ42 pueden estar en la forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Se pueden administrar agentes reductores de Aβ42 en cualquier dosis que sea suficiente para reducir de manera significativa los niveles de Aβ42 en la sangre, plasma sanguíneo, suero, fluido cerebrospinal (CSF) o el cerebro.

5 Para determinar si la administración fuerte de un agente reductor de A $\beta$ 42 reduciría los niveles de A $\beta$ 42 in vivo, se usaron roedores no transgénicos, por ej., ratones o ratas. Los animales tratados con el agente reductor de A $\beta$ 42 se examinaron y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles en el cerebro de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 solubles por tecnología de detección por electroquimioluminiscencia de Meso Scale Discovery (MSD). Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados de la reducción de A $\beta$ 42 una vez que se pudo establecer el transcurso de tiempo de comienzo del efecto.

10 Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de A $\beta$ 42 in vivo pero sólo es una de las muchas variaciones que se podían usar para optimizar los niveles de A $\beta$  detectables. Por ejemplo, se formularon compuestos reductores de A $\beta$ 42 en 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de  $\beta$ -ciclodextrina) en agua o 20% de hidroxipropil  $\beta$  ciclodextrina. Los agentes reductores de A $\beta$ 42 se administraron como una dosis oral única o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayunas la noche previa. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de A $\beta$ 42.

15 Se recogió sangre por decapitación y desangrados en tubos de recogida tratados con AEDT. Se centrifugó sangre a 1.900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló de manera súbita para análisis posterior. Se retiró el cerebro del cráneo y cerebro posterior. Se retiró el cerebelo y se separaron los hemisferios izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta homogeneización para ensayos bioquímicos.

20 Se volvieron a suspender cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4% /NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogenados a 20.800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Se centrifugaron los sobrenadantes a 221,300 x g durante 50 min. Después se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos eppendorf frescos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar A $\beta$ .

30 Para cuantificar la cantidad de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 usando tecnología de detección múltiple de electroquimioluminiscencia de MSD. En este ensayo se recubrieron anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/A $\beta$ 37/3), Abeta38 (J&JPRD/A $\beta$ 38/5), Abeta40 (JRF/cA $\beta$ 40/28) y Abeta42 (JRF/cA $\beta$ 42/26) en placas MSD 4-plex. En pocas palabras, se prepararon patrones (una dilución de A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 38 y A $\beta$ 37 sintéticos) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales oscilando de 10.000 a 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo JRF/rA $\beta$ /2 marcado con etiqueta Sulfo al N-terminal de A $\beta$  como anticuerpo detector. Después se añadieron 50  $\mu$ l de conjugado/muestra o conjugado/ mezclas de patrones a la placa recubierta de anticuerpo. Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y posteriores etapas de lavado se acabó el ensayo añadiendo tampón de lectura según las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

40 La etiqueta-SULFO emite luz en estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se usó MSD Sector instrument SI6000 para lectura de la señal.

En este modelo una reducción de A $\beta$ 42 comparada con animales no tratados sería ventajosa, en particular una reducción de A $\beta$ 42 con al menos 10%, más en particular una reducción de A $\beta$ 42 con al menos 20%.

#### B-2b) A $\beta$ 38

45 Se pueden usar agentes que aumentan A $\beta$ 38 de la invención para tratar la EA en mamíferos tales como seres humanos o alternativamente demostrar eficacia en modelos de animales tales como, pero no limitado a, ratón, rata o conejillo de indias. Puede que no se diagnostique EA al mamífero o puede no presentar una predisposición genética para EA, pero puede ser transgénico de manera que sobreproduzca y eventualmente deposite A $\beta$  de una manera similar a la observada en seres humanos aquejados de EA.

50 Los agentes que aumentan A $\beta$ 38 se pueden administrar en cualquier forma clásica usando cualquier método clásico. Por ejemplo, pero no limitado a, los agentes que aumentan A $\beta$ 38 pueden estar en la forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Se pueden administrar agentes que aumentan A $\beta$ 38 en cualquier dosis que sea suficiente para aumentar de manera significativa los niveles de A $\beta$ 38 en la sangre, plasma, suero, fluido cerebroespinal (CSF) o el cerebro.

55 Para determinar si la administración fuerte de un agente que aumenta A $\beta$ 38 aumentaría los niveles de A $\beta$ 38 in vivo,

se usaron roedores no transgénicos, por ej., ratones o ratas. Los animales tratados con los agentes que aumentan Aβ38 se examinaron y se compararon con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles en el cerebro de Aβ42, Aβ40, Aβ38 y Aβ37 solubles por tecnología de detección de electroquimioluminiscencia MSD. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados del aumento de Aβ38 una vez que se pudo establecer el transcurso de tiempo de comienzo del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir el aumento de Aβ38 in vivo pero sólo es una de las muchas variaciones que se podían usar para optimizar los niveles de Aβ detectables. Por ejemplo, se formularon agentes que aumentan Aβ38 en 20% de Captisol® (un sulfobutil éter de β-ciclodextrina) en agua o 20% de hidroxipropil β ciclodextrina. Los agentes que aumentan Aβ38 se administraron como una dosis oral única o por cualquier vía de administración aceptable a animales en ayunas la noche previa. Después de 4 h, se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de Aβ38.

Se recogió sangre por decapitación y desangrados en tubos de recogida tratados con AEDT. Se centrifugó sangre a 1.900 g durante 10 minutos (min) a 4°C y se recuperó el plasma y se congeló de manera súbita para análisis posterior. Se retiró el cerebro del cráneo y cerebro posterior. Se retiró el cerebelo y se separaron los hemisferios izquierdo y derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18°C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente sobre nieve carbónica y se almacenó a -80°C hasta homogeneización para ensayos bioquímicos.

Se volvieron a suspender cerebros de ratón de animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4% /NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añaden 1,264 ml de DEA al 0,4%. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz de lisis D (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogenados a 20.800 x g durante 5 min y se recogieron los sobrenadantes. Se centrifugaron los sobrenadantes a 221,300 x g durante 50 min. Después se transfirieron los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos eppendorf frescos. Se neutralizaron nueve partes de sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usaron para cuantificar Aβ.

Para cuantificar la cantidad de Aβ42, Aβ40, Aβ38 y Aβ37 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se realizó detección específica simultánea de Aβ42, Aβ40, Aβ38 y Aβ37 usando tecnología de detección múltiple de electroquimioluminiscencia de MSD. En este ensayo se recubrieron anticuerpos monoclonales purificados específicos para Abeta37 (JRD/Aβ37/3), Abeta38 (J&JPRD/Aβ38/5), Abeta40 (JRF/cAβ40/28) y Abeta42 (JRF/cAβ42/26) en placas MSD 4-plex. En pocas palabras, se prepararon los patrones (una dilución de Aβ42, Aβ40, Aβ38 y Aβ37 sintéticos) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales oscilando de 10.000 a 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo JRF/rAβ/2 marcado con etiqueta Sulfo al N-terminal de Aβ como anticuerpo detector. Después se añadieron 50 µl de conjugado/muestra o conjugado/ mezclas de patrones a la placa recubierta de anticuerpo. Se dejó incubar la placa durante la noche a 4°C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y posteriores etapas de lavado se acabó el ensayo añadiendo tampón de lectura según las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

La etiqueta-SULFO emite luz en estimulación electroquímica iniciada en el electrodo. Se usó MSD Sector instrument S16000 para lectura de la señal.

En este modelo un aumento de Aβ38 comparado con animales no tratados sería ventajoso, en particular un aumento de Aβ38 con al menos 10%, más en particular un aumento de Aβ38 con al menos 20%.

B-3b) Resultados

Los resultados se muestran en la Tabla 5 (dosis 30 mg/kg de dosificación oral) (el valor para animales no tratados como control (Ctrl) se fijó a 100):

Co. Nº	Aβ40 (% frente a Ctrl) _Media	Aβ42 (% frente a Ctrl) _Media	Aβ38 (% frente a Ctrl) _Media
47	56	55	222
55	94	68	148
176	111	103	126

## ES 2 555 167 T3

Co. N°	Aβ40 (% frente a Ctrl) _Media	Aβ42 (% frente a Ctrl) _Media	Aβ38 (% frente a Ctrl) _Media
56	91	54	139
117	112	79	147
122	90	74	145
131	72	62	144
50	46	43	141
133	107	98	119
41	35	34	140
138	90	75	117
147	79	67	160
148	118	110	132
153	76	60	236
154	101	90	170
158	87	66	140
164	81	65	141
44	31	27	110
53	79	74	78

### Ejemplos de composiciones

5 "Ingrediente activo" (i. a.) como se usa por todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluyendo cualquier tautómero o forma estereoisómera del mismo, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma; en particular uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
Fosfato de di-calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	a 200 mg

2. Suspensión

5 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral a fin de que cada mililitro contenga 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua a 1 ml.

3. Inyectable

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

10 4. Pomada

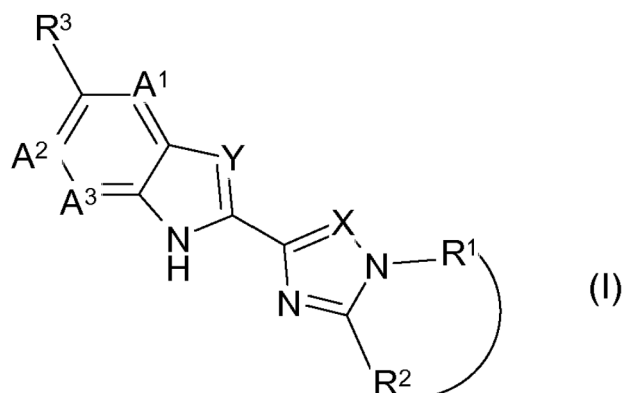
Ingrediente activo	5 a 1.000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	a 100 g

En este Ejemplo, se puede reemplazar ingrediente activo con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 un tautómero o una forma estereoisómera del mismo, en la que:

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

$A^1$  es  $CR^{4a}$  o N; en el que  $R^{4a}$  es hidrógeno, halo o alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$  y halo;

$A^2$  es  $CR^{4b}$  o N; en el que  $R^{4b}$  es hidrógeno, halo, alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano o  $Het^2$ ;

10  $A^3$  es  $CR^{4c}$  o N; en el que  $R^{4c}$  es hidrógeno, halo o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;

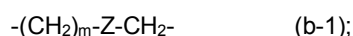
siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

$Het^1$  y  $Het^2$  representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ;

15 Y es N o  $CR^a$ ; en el que  $R^a$  es hidrógeno, halo o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

X es N o CH;

$R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-R^1-R^2-$  con la fórmula (b-1) o (b-2):



20  $-CH_2-Z-(CH_2)_m-$  (b-2);

m representa 2, 3 ó 4;

Z representa un enlace directo,  $NR^5$  u O; en el que  $R^5$  es hidrógeno, alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ ,  $Ar^1$ ,  $(C=O)-Ar^1$  o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

25 en el que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en  $Ar^2$ ,  $(C=O)-Ar^2$ ,  $O-Ar^2$ ,  $NR^6-Ar^2$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$ , flúor, hidroxilo y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

30 cada  $Ar^1$  y  $Ar^2$  representa independientemente fenilo, pirazolilo o piridinilo; en los que dicho fenilo, pirazolilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$ , flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$  y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

35 cada  $R^6$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;



7;

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

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

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

5 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

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

siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

Y es N o CH;

10 cada  $Ar^1$  y  $Ar^2$  representa independientemente fenilo o piridinilo; en los que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$  y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ .

15

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

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

$A^2$  es  $CR^{4b}$  o N; en el que  $R^{4b}$  es hidrógeno, alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano o  $Het^2$ ;

20  $A^3$  es CH o N;

siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

Y es N o CH;

en el que (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos  $CH_2$  con uno o dos sustituyentes  $Ar^2$ ;

25 cada  $Ar^1$  y  $Ar^2$  representa independientemente fenilo o piridinilo; en los que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano,  $NR^7R^8$ , morfolinilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$  y alquiloxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo  $C_{3-7}$ .

30 4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquiloxi  $C_{1-4}$ , ciano y  $Het^1$ ;

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

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

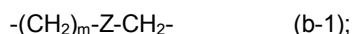
$A^3$  es CH o N;

35 siempre que un máximo de  $A^1$ ,  $A^2$  y  $A^3$  sea N;

$Het^1$  representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en el que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo  $C_{1-4}$ ;

Y es N o CH;

40  $R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar un radical bivalente  $-R^1-R^2-$  con la fórmula (b-1)



Z representa un enlace directo u O;

en el que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>;

5 Ar<sup>2</sup> representa fenilo o piridinilo; en el que dicho fenilo o piridinilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, morfolinilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y

10 alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en flúor y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

A<sup>1</sup> es CR<sup>4a</sup> o N; en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno o alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloxi C<sub>1-4</sub> y halo;

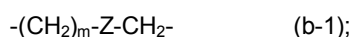
A<sup>2</sup> es CR<sup>4b</sup> o N; en el que R<sup>4b</sup> es hidrógeno, alquiloxi C<sub>1-4</sub>, ciano o Het<sup>2</sup>;

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

siempre que un máximo de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> sea N;

Het<sup>1</sup> y Het<sup>2</sup> representan cada uno independientemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piridinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo y pirazolilo; en los que dicho heteroarilo de 5 ó 6 miembros puede estar sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1)



m representa 2 ó 3;

25 Z representa un enlace directo, NR<sup>5</sup> u O; en el que R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

30 en el que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Ar<sup>2</sup>, hidroxilo y alquilo C<sub>1-4</sub>; cada Ar<sup>2</sup> representa independientemente fenilo o pirazolilo; en el que dicho fenilo o pirazolilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquiloxi C<sub>1-4</sub> y flúor, y alquiloxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes flúor.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R<sup>3</sup> es ciano;

A<sup>1</sup> es CR<sup>4a</sup>; en el que R<sup>4a</sup> es alquiloxi C<sub>1-4</sub>;

35 A<sup>2</sup> es CH;

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

Y es CH;

X es CH;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH(Ar<sup>2</sup>)-

40 Ar<sup>2</sup> representa fenilo; en el que dicho fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y CF<sub>3</sub>.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula (b-1) o (b-2) está sustituido en uno o más grupos CH<sub>2</sub> con uno o dos sustituyentes Ar<sup>2</sup>.

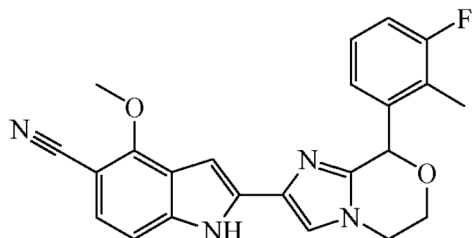
8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-

con la fórmula (b-1); en el que (b-1) está sustituido en un grupo CH<sub>2</sub> con un sustituyente Ar<sup>2</sup>.

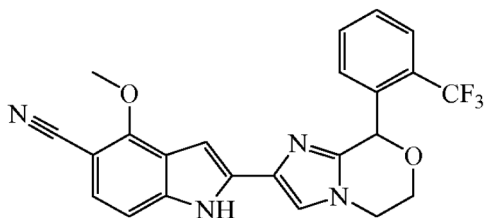
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar un radical bivalente -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>- con la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(Ar<sup>2</sup>)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH(Ar<sup>2</sup>).

5 10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

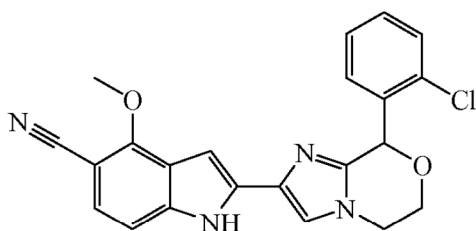


[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -84,34° (589 nm; 20 °C; 0,415 % p/v, DMF),



10

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -115,13° (589 nm; 20 °C; 0,357 % p/v; DMF) y



[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -45,64° (589 nm; 20 °C; 0,298 % p/v, DMF)

15 tautómeros de los mismos,

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

11. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en el que Y es CH.

12. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

20

13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como un medicamento.

14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de: enfermedad de Alzheimer, lesión cerebral traumática, deficiencia cognitiva leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide.

25

15. El compuesto para uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.