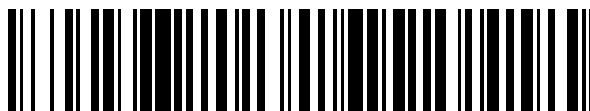


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 290**

51 Int. Cl.:

C07D 261/12 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2011 E 11805651 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2632906**

54 Título: **Derivados de oxazolina e isoxazolina como moduladores de CRAC**

30 Prioridad:

01.04.2011 IN KO04732011
30.10.2010 IN KO12152010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2016

73 Titular/es:

LUPIN LIMITED (100.0%)
159 CST Road, Kalina, Santacruz (East)
State of Maharashtra, Mumbai 400 098, IN

72 Inventor/es:

IRLAPATI, NAGESWARA RAO;
DESHMUKH, GOKUL KERUJI;
KARCHE, VIJAY PANDURANG;
JACHAK, SANTOSH MADHUKAR;
SINHA, NEELIMA;
PALLE, VENKATA P. y
KAMBOJ, RAJENDER KUMAR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 578 290 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazolina e isoxazolina como moduladores de CRAC

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad con respecto a la solicitud de patente provisional india n.º 1215/KOL/2010, presentada el 30 de octubre de 2010, y 0473/KOL/2011, presentada el 1 de abril de 2011.

10 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos heterocíclicos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento, prevención, regulación y/o reducción de la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC). La invención también se refiere a procedimientos de tratamiento, prevención, regulación y/o reducción de la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación de CRAC. La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La inflamación es la respuesta del organismo frente a la infección, irritación o lesión; en la que las células inmunitarias del cuerpo se activan en respuesta a cualquiera de estos estímulos. La inflamación desempeña un papel clave en muchas enfermedades, no solo de las células inmunitarias, tales como alergia, asma, artritis, dermatitis, esclerosis múltiple, lupus sistémico, sino también en el trasplante de órganos, diabetes, cardiovascularopatía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome del intestino irritable y/o inflamatorio (Di Sabatino *et al.*, J. Immunol., 183, 3454-3462, 2009), psoriasis y cáncer. Es necesaria una respuesta inflamatoria inicial frente a patógenos o lesión y se requiere para combatir la infección o cicatrizar la herida, pero la inflamación sostenida o persistente puede dar lugar a cualquiera de los trastornos crónicos; caracterizada por la producción de citocinas inflamatorias como se especifica anteriormente.

La inflamación se caracteriza por la producción de diferentes citocinas, tales como IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-21, IL-23, IL-28, IFN- γ , TNF- α , etc., que han estado implicadas en el desempeño de un papel en diferentes enfermedades. Cualquier fármaco que pueda modular la producción de estas citocinas ayuda a aliviar los síntomas de la enfermedad y también puede curarla.

Las señales de Ca⁺² han demostrado ser esenciales para diversas funciones celulares en diferentes tipos de células, incluyendo diferenciación, funciones efectoras y transcripción génica en células del sistema inmunitario, así como para la regulación de la ruta de señalización de citocinas a través de calcineurina y factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT).

En las células inmunitarias, el flujo de entrada de Ca⁺² sostenido ha demostrado ser necesario para la activación completa y duradera de las rutas de calcineurina-NFAT, esenciales para la producción de citocinas. El acoplamiento de receptores, tales como el receptor antigénico de linfocitos T (TCR), el receptor antigénico de linfocitos B (BCR) y los receptores Fc (FcR) en mastocitos, macrófagos y células NK, da lugar a la fosforilación de tirosina y la activación de la fosfolipasa C- γ (PLC- γ). La PLC- γ hidroliza el fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PIP₂) a los segundos mensajeros, inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). IP₃ se une a los receptores IP₃ (IP₃R) en la membrana del retículo endoplásmico (RE) e induce la liberación de depósitos de Ca⁺² del RE en el citoplasma. La disminución en la concentración de Ca⁺² en el RE induce la entrada de Ca⁺² operada por depósitos (SOCE) a través de los canales de Ca⁺² de la membrana plasmática. La SOCE, a través de los canales de Ca⁺² activados por liberación de Ca⁺² (a continuación en el presente documento, CRAC) altamente selectivos para Ca⁺², constituye la principal ruta de entrada de Ca⁺² intracelular en los linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, mastocitos y otros tipos de células (Parekh y Putney, *Physiol. Rev.*, 85, 757-810, 2005).

El canal de CRAC comprende dos familias de proteínas, una que funciona en la detección de los niveles de Ca⁺² en el RE, las moléculas de interacción estromal (STIM), 1 y 2, y la otra que es una proteína formadora de poros, Orai1, 2 y 3. Las proteínas STIM son proteínas transmembranarias individuales localizadas en la membrana del RE con sus extremos N terminales orientados hacia la luz y que contienen un motivo de unión a Ca⁺² mano EF. La disminución de Ca⁺² del RE provoca que el Ca⁺² se disocie de STIM, lo que provoca un cambio conformacional que promueve la oligomerización y migración de las moléculas de STIM a las uniones membrana plasmática-RE estrechamente yuxtapuestas. En las uniones, los oligómeros de STIM interaccionan con las proteínas Orai. En las células en reposo, los canales Orai se dispersan por toda la membrana plasmática y tras la disminución de Ca⁺² de los depósitos, se agregan en la proximidad de los puntos de STIM. El incremento definitivo en la concentración de Ca⁺² intracelular activa la ruta de NFAT-calcineurina. El NFAT activa la transcripción de varios genes, incluyendo genes de citocinas, tales como IL-2, etc., junto con otros factores de transcripción, tales como AP-1, NF κ B y Foxp3 (Fahmer *et al.*, *Inmuno. Rev.*, 231, 99-112, 2009).

Se ha informado del papel del canal de CRAC en diferentes enfermedades, tales como alergia, enfermedad intestinal inflamatoria, trombosis y cáncer de mama en la literatura (Parekh, Nat. Rev., 9, 399-410, 2010). Se ha informado en la técnica de que STIM1 y Orai1 son esenciales en la migración de células tumorales *in vitro* y metástasis tumoral *in vivo*. De esta manera, la implicación de la entrada de Ca⁺² operada por depósitos en metástasis tumoral convierte a las proteínas Orai1 y STIM1 en dianas potenciales para el tratamiento del cáncer (Yang *et al.*, Cancer Cell, 15, 124-134, 2009). La literatura adicional disponible sobre la implicación del canal de CRAC en el cáncer son Abeele *et al.*, Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani *et al.*, J. Biol. Chem., 285; 25, 19173-19183, 2010.

5
10
15 La literatura reciente informa del papel de STIM1 y Orai1 en la trombosis arterial dependiente de colágeno en ratones *in vivo* y que la carencia de cualquiera protege frente a la formación de trombos arteriales dependientes de colágeno, así como infarto cerebral (Varga-Szabo *et al.*, J. Exp. Med., 205, 1583-1591, 2008; Braun *et al.*, Blood, 113, 2056-2063, 2009). El papel de la SOCE mediada por STIM1-Orai1 en la formación de trombos hace a Orai1 una diana potencial para el tratamiento de trombosis y afecciones relacionadas (Gillo *et al.*, JBC, 285; 31, 23629-23638, 2010).

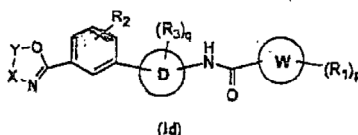
20 Como las proteínas de los canales de poros Orai han demostrado ser esenciales para transmitir la señal inducida por la unión de antígenos a los receptores celulares en las células inmunitarias, un fármaco potencial que interaccionara con el canal de Orai podría modular la señalización, afectando así a la secreción de las citocinas implicadas, como se mencionó anteriormente en el presente documento, en afecciones inflamatorias, cáncer, trastornos alérgicos, trastornos inmunitarios, artritis reumatoide, cardiovasculopatías, trombocitopatías, trombosis venosa y/o arterial y afecciones asociadas o relacionadas que se puedan beneficiar de las propiedades moduladoras del canal de CRAC de los compuestos descritos en el presente documento.

25 Se ha informado de varios compuestos en la técnica como moduladores del canal de CRAC. Por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente WO2005009954, WO2006081391, WO2006083477, WO20007089904, WO2009017819, WO2010039238, WO2007087429, WO2007087441 y WO2007087442 divulgan compuestos de biarilo sustituido para modular los canales de CRAC.

30 Las publicaciones de solicitud de patente WO2009076454, WO2010027875 y WO2006081389 WO2005009539, WO2005009954, WO2006034402, WO2009035818, US20100152241, WO2010025295, WO2011034962 divulgan derivados de tiofeno para modular los canales de CRAC.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

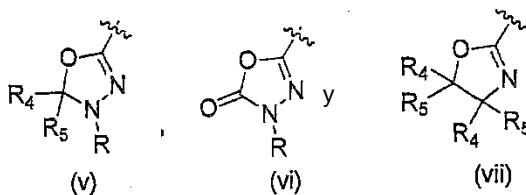
35 De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (Id):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o estereoisómeros de los mismos; en la que el anillo



45 se selecciona de la fórmula (v) a (vii):



50 R se selecciona de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)NR₆R₇, -

C(O)OR₆ y -C(O)R_b;

el anillo W se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

5 R₁, que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -S(O)_nR₆, -NR₆S(O)₂R₇, -NR_b(CR₈R₉)_nC(O)OR_b, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)R₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -C(O)(O)R₆, -C(O)R₆, -OC(O)R₆ y -OC(O)NR₆R₇;

10 R₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, -C(O)OR₆, -NR₆R₇, -C(O)R₆, -NHS(O)₂R₇ y -NHC(O)R₆;

R₃, que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NR₆R₇, -NR₆S(O)₂R₇, -C(O)NR₆R₇ y -C(O)OR₆;

15 R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, -OR₁₀, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)R₆ y -(CR₈R₉)_nC(O)OR₆;

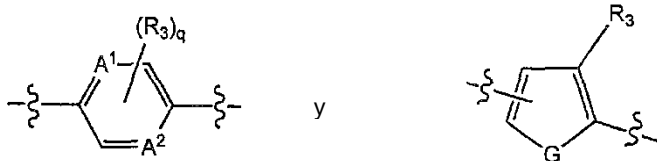
20 siempre que, cuando cualquiera de R₄ o R₅ en Y sea -OR₁₀, entonces R₁₀ no es hidrógeno; o

R₄ y R₅, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido; o

25 uno cualquiera de R₄ y R₅ en X y uno cualquiera de R₄ y R₅ en Y combinados conjuntamente, cuando están unidos a átomos de carbono, pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 4 a 7 miembros a fin de dar un anillo heterocíclico bicíclico;

el anillo D se selecciona de

30



en el que, ambos A¹ y A² son C o N;

35 G se selecciona de NR₁₂ y O;

R₁₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

40

R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; o R₆ y R₇, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 14 miembros sustituido o no sustituido;

45 R₈ y R₉, que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo y alcoxi; o R₈ y R₉, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros, en el que el anillo cíclico puede ser carbocíclico o heterocíclico;

n es un número entero que varía desde 0 a 2, ambos inclusive;

50

p es un número entero que varía desde 0 a 5, ambos inclusive;

q es un número entero que varía desde 1 a 4, ambos inclusive;

55 en la que alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, dondequiera que aparezcan, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, -C(O)OR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)NR^yR^z, -N(R^x)S(O)R^y, -N(R^x)S(O)₂R^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -S(O)₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^x(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -SR^x y -S(O)₂R^x; en la que cada aparición de R^x, R^y y R^z se

60

seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, anillo heterocíclico, anillo heterociclalquilo y heteroarilalquilo;

5 en la que alquilo se refiere a un radical hidrocarburo derivado de alcano que incluye solamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, no tiene ninguna insaturación, tiene desde uno a seis átomos de carbono y se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo;

10 en la que alqueno se refiere a un radical hidrocarburo que contiene desde 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono;

10 en la que alquino se refiere a un radical hidrocarburo que contiene desde 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono;

15 en la que cicloalquilo se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono;

en la que cicloalqueno se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono;

20 en la que arilo se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos;

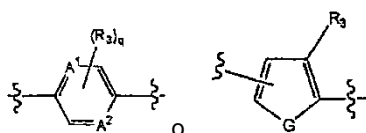
en la que anillo carbocíclico se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico condensado, espirocíclico o policíclico con puentes, saturado o no saturado, de 3 a 10 miembros, que contiene átomos de carbono;

25 en la que anillo heterocíclico o un heterociclilo se refiere a un anillo de 3 a 15 miembros no aromático sustituido o no sustituido que consiste en átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y

30 en la que heteroarilo se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros sustituido o no sustituido, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

35 Se debe entender que la fórmula (Id) engloba estructuralmente todos los N-óxidos, tautómeros, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables que se puedan contemplar a partir de las estructuras químicas descritas en el presente documento.

De acuerdo con un modo de realización secundario, se proporcionan compuestos de fórmula (Id) en la que el anillo D es



40 en la que ambos A^1 y A^2 son C o N; G es NR_{12} ; 'q' es 0, 1 o 2; R_3 es como se define anteriormente en el presente documento y R_{12} se selecciona de hidrógeno y alquilo.

45 De acuerdo con un modo de realización secundario, se proporcionan compuestos de fórmula (Id) en la que anillo W es arilo, heteroarilo o cicloalquilo.

De acuerdo con otro modo de realización secundario, se proporcionan compuestos de fórmula (Id) en la que R_1 es halo, hidroxilo, alquilo o alcoxi.

50 De acuerdo con otro modo de realización secundario, se proporcionan compuestos de fórmula (Id) en la que R_2 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alqueno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquinoxilo, alquinoxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, $-C(O)OR_6$, $-NR_6R_7$ o $-C(O)R_6$; R_6 y R_7 son como se define anteriormente en el presente documento.

55 De acuerdo con otro modo de realización secundario, se proporcionan compuestos de fórmula (Id) en la que R_3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, $-C(O)NR_6R_7$ o $-C(O)O_{,6}$; R_5 y R_7 son como se define anteriormente en el presente documento.

60 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (Id) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, prevención, regulación y/o reducción de la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de CRAC.

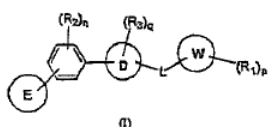
5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (Id) para su uso en el tratamiento, prevención, regulación y/o reducción de la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de CRAC en un sujeto que lo necesita, administrando al sujeto uno o más compuestos descritos en el presente documento en una cantidad.

10 En el presente documento, también se describe un procedimiento de modulación de la actividad de canales de iones, por ejemplo, el canal de CRAC, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Id) y/o sales farmacéuticamente aceptables.

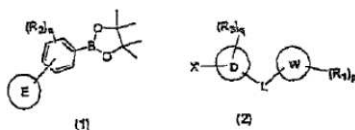
15 En el presente documento, también se describe un procedimiento de modulación de la secreción de citocina, por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-21, IL-23, IL-28, IFN- γ y TNF- α y similares, regulando la ruta de señalización de citocinas a través de células NFAT y calcineurina.

Otro aspecto de la invención son procedimientos para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento.

20 De acuerdo con otro modo de realización, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (Id):

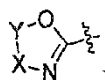


25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2)

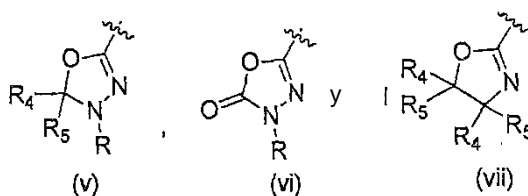


30 en la que X' es halo;

el anillo E es



35 que se selecciona de la fórmula (v) a (vii):



40 R se selecciona de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NR₆R₇, -C(O)OR₆ y -C(O)R₆;

el anillo W se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

45 R₁, que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -S(O)_nR₆, -NR₆(O)₂R₇, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)OR₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)R₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -C(O)(O)R₆, -C(O)R₆, -OC(O)R₆ y -OC(O)NR₆R₇;

50 R₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalcoxi,

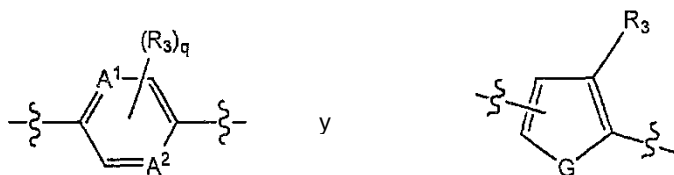
alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, $-C(O)OR_6$, $-NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-NHS(O)_2R_7$ y $-NHC(O)R_6$;

R_3 , que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR_6R_7$, $-NR_6S(O)_2R_7$, $-C(O)NR_6R_7$ y $-C(O)OR_6$;

5 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, OR_{10} , alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-(CR_8R_9)_nC(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$ y $-(CR_8R_9)_nC(O)OR_6$; o cuando cualquiera de R_4 o R_5 en Y sea OR_{10} , entonces R_{10} no es hidrógeno;

10 R_4 y R_5 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido; o uno cualquiera de R_4 y R_5 en X y uno cualquiera de R_4 y R_5 en Y combinados conjuntamente, cuando están unidos a átomos de carbono, pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 4 a 7 miembros a fin de dar un anillo heterocíclico bicíclico;

15 el anillo D se selecciona de



20 en el que, ambos A_1 y A_2 son C o N;

G se selecciona de NR_{12} y O;

R_{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

25 R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; o R_6 y R_7 , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 14 miembros sustituido o no sustituido;

30 R_8 y R_9 , que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo y alcoxi; o R_8 y R_9 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros, en el que el anillo cíclico puede ser carbocíclico o heterocíclico;

35 n es un número entero que varía desde 0 a 2, ambos inclusive;

p es un número entero que varía desde 0 a 5, ambos inclusive;

40 q es un número entero que varía desde 1 a 4, ambos inclusive;

en presencia de un catalizador seleccionado de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3 , $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ o una mezcla de los mismos; un ligando seleccionado de BINAP, xanthophos o trifenilfosfina o una mezcla de los mismos y una base.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES Y ABREVIATURAS:

45 A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados dados a continuación.

50 Con propósitos de interpretar la memoria descriptiva, se aplican las siguientes definiciones y, cuandoquiera que sea apropiado, los términos usados en singular también incluyen el plural y viceversa.

55 Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

A menos que se establezca de otro modo, en la presente solicitud "oxo" significa grupo $C(=O)$. Dicho grupo oxo puede ser una parte de un ciclo o bien de una cadena en los compuestos de la presente invención.

60 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo derivado de alcano que incluye solamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, no contiene ninguna insaturación, tiene desde uno a seis átomos de carbono y se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo

(isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquileo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado que incluye solamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal. En particular, "alquileo C₁-C₅" significa un radical hidrocarburo divalente saturado con uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), 2,2-dimetiletileno, n-propileno y 2-metilpropileno.

A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos alquileo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene desde 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos alqueno descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y butinilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos alquinilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido por medio de un engarce de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos son metoxi, etoxi y propoxi. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquenoiloxi" se refiere a un grupo alqueno unido por medio de un engarce de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos son viniloxi, aliloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, isobuteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-metil-1-buteniloxi, 1-metil-2-buteniloxi, 2,3-dimetilbuteniloxi y 1-hexeniloxi. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos alquenoiloxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquiniloxi" se refiere a un grupo alquinilo unido por medio de un engarce de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos son acetileniloxi, propiniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 1-pentiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-metil-1-buteniloxi, 1-hexiniloxi y 2-hexiniloxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos espirobicíclicos o grupos cíclicos con puentes, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo, definido en el presente documento, unido por medio de un engarce de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos son ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexiloxi. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos cicloalqueno descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo como se define anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se define anteriormente. Preferentemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo se pueden sustituir con dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes átomos de halógeno. Preferentemente, un polihaloalquilo está sustituido

con hasta 12 átomos de halógeno. Los ejemplos no limitantes de un haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo.

5 Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

10 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo, definido en el presente documento, unido por medio de un enlace de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos son monohaloalcoxi, dihaloalcoxi o polihaloalcoxi, incluyendo perhaloalcoxi. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos haloalcoxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

15 El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Preferentemente, el hidroxialquilo es monohidroxialquilo o dihidroxialquilo. Los ejemplos no limitantes de un hidroxialquilo incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y 2-hidroxipropilo.

20 El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos arilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

25 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo, como se define anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo como se define anteriormente, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

30 Un "anillo carbocíclico" o "carbociclo" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico condensado, espirocíclico o policíclico con puentes, saturado o no saturado, de 3 a 10 miembros, que contiene átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, los anillos carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, arilo, naftilo, adamantilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los anillos o grupos carbocíclicos descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser aromáticos o no aromáticos. El término "anillo heterocíclico" o "anillo heterocíclico" o "heterocíclico", a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un anillo de 3 a 15 miembros no aromático sustituido o no sustituido que consiste en átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. El anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos mono, bi o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, con puentes o espiro, y los átomos de nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico se pueden oxidar opcionalmente hasta varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, el anillo heterocíclico o heterocíclico puede contener opcionalmente uno o más enlaces olefinicos, y se puede interrumpir uno o dos átomos de carbono en el anillo heterocíclico o heterocíclico con $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{alquilo})-$ o $-\text{C}(=\text{N}-\text{cicloalquilo})-$. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen azepinilo, azetidino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzopirano, cromano, dioxolano, dioxafosfolano, decahidroisoquinolilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, isocromano, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidrofuro, tetrahidropirano, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido y tiamorfolinilo sulfona.

50 El anillo heterocíclico se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos heterocíclicos descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

55 El término "heteroarilo", a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros sustituido o no sustituido, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillos mono, bi o tricíclico. El anillo heteroarilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de un anillo heteroarilo incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizino, acridinilo, fenazinilo y ftalazinilo. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

65 El término "heterociclicilalquilo" se refiere a un radical anillo heterocíclico enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclicilalquilo se puede unir a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos heterociclicilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no

sustituídos.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical anillo heteroarilo enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo se puede unir a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se exponga o enumere lo contrario, todos los grupos heteroarilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos.

A menos que se especifique de otro modo, el término "sustituido" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo o resto que tiene uno o más sustituyentes unidos al esqueleto estructural del grupo o resto. Dichos sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, halo, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, amino, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-SR^x$ y $-S(O)_2R^x$; en la que cada aparición de R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, anillo heterocíclico, anillo heterociclicilalquilo y heteroarilalquilo.

La oración "puede estar opcionalmente sustituido" se refiere a un resto o grupo que puede o no puede estar sustituido. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no puede estar sustituido y que la descripción incluye ambos radicales arilo sustituidos y no sustituidos.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto que tiene los mismos átomos enlazados a través de los mismos enlaces, pero que tiene diferentes orientaciones tridimensionales, que no son intercambiables. La invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye enantiómeros y diastereómeros. La invención también incluye los isómeros geométricos "E" o "Z" o la configuración cis o trans en un compuesto que tenga un doble enlace o bien que tenga un sistema de anillos cicloalquilo sustituidos.

Un "tautómero" se refiere a un compuesto que sufre rápidos desplazamientos de protones desde un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Los tautómeros individuales, así como la mezcla de los mismos, están englobados con los compuestos de fórmula (Id).

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome que se desarrollan en un sujeto que pueda estar afectado con o predispuesto al estado, enfermedad, trastorno, enfermedad o síndrome, pero todavía no experimenta o presenta síntomas clínicos o subclínicos del estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome; (b) inhibir el estado, enfermedad, trastorno, afección o síndrome, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; c) reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos de los mismos; y/o (d) mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término "modular" o "modulando" o "modulación" se refiere a una disminución o inhibición en la cantidad, calidad o efecto de una molécula, función o actividad particular; a modo de ilustración, que bloquean o inhiben el canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC). En ocasiones se hace referencia en el presente documento a cualquiera de dichas modulaciones, ya sea inhibición parcial o completa, como "bloqueo" y los compuestos correspondientes como "bloqueantes". Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles como moduladores del canal de CRAC.

El término "sujeto" incluye mamíferos, preferentemente seres humanos y otros animales, tales como animales domésticos; por ejemplo, animales de compañía, incluyendo gatos y perros.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para provocar un efecto deseado. La "cantidad terapéuticamente eficaz" varía dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, edad, peso, estado físico y grado de respuesta del sujeto que se va a tratar.

SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES:

Los compuestos de la invención pueden formar sales. En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base estables no tóxicas, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácidos orgánicos formadas por adición de ácidos, que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorato, α -cetoglutarato, α -glicerofosfato, formiato, fumarato, propionato, glicolato, lactato, piruvato,

oxalato, maleato, y salicilato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales de sulfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hidrobromato y ácido fosfórico.

5 Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado, proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden hacer sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

10 Con respecto a los compuestos globales descritos por la fórmula (Id), la invención se extiende a las formas estereoisómeras y a mezclas de las mismas. Las diferentes formas estereoisómeras de la invención se pueden separar una de la otra mediante el procedimiento conocido en la técnica, o se puede obtener un isómero dado mediante síntesis asimétrica o estereoespecífica. También se contemplan formas tautómeras y mezclas de compuestos descritos en el presente documento.

15 A menos que se establezca de otro modo, en la presente solicitud "grupo protector" se refiere a los grupos destinados a proteger un grupo de otro modo lábil, por ejemplo, un grupo amino, un grupo carboxi y similares, en condiciones de reacción específicas. Son conocidos generalmente varios grupos protectores, junto con los procedimientos de protección y desprotección, por un experto en la técnica. A este respecto, se incorpora en el presente documento como referencia Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4.º edición, John Wiley & Sons, Nueva York. En la presente invención, los grupos protectores de amino preferentes son t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y acetilo; mientras que los grupos protectores de carboxi preferentes son ésteres y amidas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS:

25 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (Id). En particular, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (Id) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente). Preferentemente, las composiciones farmacéuticas incluyen el/los compuesto(s) descrito(s) en el presente documento en una cantidad suficiente para modular el canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC) para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal de CRAC, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos alérgicos, trasplante de órganos, cáncer y trastornos cardiovasculares cuando se administran a un sujeto.

35 El compuesto de la invención se puede incorporar con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o diluir mediante un vehículo, o incluir en un vehículo que pueda estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. El excipiente farmacéuticamente aceptable incluye un agente farmacéutico que por sí mismo no induce la producción de anticuerpos perjudiciales para la persona que recibe la composición, y que se puede administrar sin demasiada toxicidad.

40 Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres alquílicos inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxi-etileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

50 La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes o cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica de la invención se puede formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica.

55 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto activo se puede mezclar con un vehículo, o diluir mediante un vehículo, o incluir en un vehículo que pueda estar en forma de una ampolla, cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber sobre un recipiente sólido granulado, por ejemplo, en un sobre.

60 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para la aplicación tópica.

65 La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención al sitio de acción apropiado o deseado. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, liberación lenta, subcutánea,

intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como con una solución oftálmica) o tópica (tal como con una pomada tópica).

5 Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas (gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el ingrediente activo en forma de microsfera o polvo), trociscos y pastillas para chupar.

10 Los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un aglutinante o vehículo de carbohidrato o similares son particularmente adecuados para la aplicación oral. Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tales como soluciones o suspensiones líquidas acuosas o no acuosas. Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las formulaciones de suspensiones o soluciones inyectables.

15 Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tales como soluciones o suspensiones líquidas acuosas o no acuosas.

Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las suspensiones o soluciones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

20 La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla para chupar por sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellos en forma envasada.

25 Por supuesto, para la administración a pacientes humanos la dosis diaria total de los compuestos de la invención depende del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total más alta que una intravenosa (directamente en la sangre). La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar desde 0,1 mg a 10000 mg, más típicamente 1,0 mg a 1000 mg, y lo más típicamente 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la potencia del componente activo o modo de administración.

30 Las dosis adecuadas de los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos, síndromes y afecciones descritos en el presente documento se pueden determinar por los expertos en la técnica pertinentes. Las dosis terapéuticas se identifican generalmente a través de un estudio de búsqueda de dosis en seres humanos basado en pruebas preliminares procedentes de los estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios indeseables para el paciente. Por ejemplo, la dosis diaria del modulador del canal de CRAC puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30,0 mg/kg. El modo de administración, formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados, diluyentes o vehículos también se pueden usar y ajustar perfectamente por los expertos en la técnica. Todos los cambios y modificaciones se conciben dentro del alcance de la invención.

USO MÉDICO

45 En un modo de realización adicional, la invención se dirige a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de afecciones inflamatorias.

50 La inflamación es parte de la respuesta normal a huéspedes frente a la infección y lesión o exposición a determinadas sustancias propensas a provocarla. La inflamación comienza con el proceso inmunológico de eliminación de toxinas y patógenos invasores para reparar el tejido dañado. De ahí que estas respuestas sean extremadamente ordenadas y controladas. Sin embargo, la inflamación excesiva o inapropiada contribuye a una serie de enfermedades humanas agudas y crónicas y se caracteriza por la producción de citocinas inflamatorias, eicosanoides derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y otros derivados oxidados), otros agentes inflamatorios (por ejemplo, especies reactivas del oxígeno) y moléculas de adhesión. Como se usa en el presente documento, el término "afecciones inflamatorias" se define como una enfermedad o trastorno o anomalía caracterizado por la implicación de rutas inflamatorias que dan lugar a la inflamación, y que puede resultar de, o estar desencadenado por, una regulación incorrecta de la respuesta inmunitaria normal.

60 El/los compuesto(s) de la presente invención es/son útil(es) en el tratamiento de afecciones inflamatorias, incluyendo, pero no limitadas a, enfermedades de muchos sistemas corporales, tales como (locomotor) artritis, miositis, artritis reumatoide, artrosis, gota, artritis gotosa, seudogota aguda, síndrome de Reiter, espondiloartritis anquilosante, artropatía psoriásica, dermatomiositis; (pulmonar) pleuritis, nódulos o fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), (cardiovascular) estenosis de la válvula aórtica, reestenosis, arritmias, arteritis coronaria, miocarditis, pericarditis, fenómeno de Raynaud, vasculitis sistémica, angiogénesis, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, trombosis, infarto de miocardio; (digestivo) dismotilidad, disfagia, enfermedades intestinales inflamatorias, pancreatitis, (genitourinario) cistitis intersticial, acidosis tubular renal, septicemia urinaria, (cutáneo) púrpura,

vasculitis, esclerodermia, eccema, psoriasis, (neurológico) trastornos del sistema nervioso central, neuropatías craneales y periféricas, neuropatía periférica, radiculopatía, compresión de la cola de caballo o médula espinal con pérdida sensorial y motora, esclerosis múltiple (EM), (mental) disfunción cognitiva, enfermedad de Alzheimer, (neoplásico) linfoma, inflamación asociada con cáncer, (oftalmológico) iridociclitis, queratoconjuntivitis seca, uveítis, (hematológico) anemia crónica, trombocitopenia, (renal) amiloidosis del riñón, glomerulonefritis, insuficiencia renal y otras enfermedades, tales como tuberculosis, lepra, sarcoidosis, sífilis, síndrome de Sjögren, cistitis, fibromialgia, fibrosis, choque septicémico, choque endotóxico, complicaciones quirúrgicas, lupus eritematoso sistémico (SLE), arteriopatía asociada a trasplante, reacción de rechazo contra el injerto, rechazo de aloinjerto, rechazo crónico de trasplante.

Las enfermedades intestinales inflamatorias también incluyen la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, enterocolitis necrosante y colitis infecciosa.

Los "trastornos alérgicos" se define como trastornos/enfermedades que están provocados por una combinación de factores genéticos y ambientales que dan como resultado un trastorno de hipersensibilidad del sistema inmunitario. Las enfermedades alérgicas se caracterizan por la producción excesiva de inmunoglobulina E (IgE), desgranulación de mastocitos, eosinofilia tisular e hipersecreción de moco, dando como resultado una respuesta inflamatoria extrema. Estas respuestas también tienen lugar durante la infección con parásitos multicelulares y están ligadas a la producción de un conjunto característico de citocinas por linfocitos T cooperadores (Th) 2. Por ejemplo, el asma es una afección inflamatoria crónica de los pulmones, caracterizada por el grado de respuesta excesivo de los pulmones frente a estímulos, en forma de infecciones, alérgenos e irritantes ambientales. Las reacciones alérgicas también pueden resultar de alimentos, picaduras de insectos y reacciones a medicamentos, como aspirina y antibióticos, tales como penicilina. Los síntomas de alergia alimentaria incluyen dolor abdominal, meteorismo, vómitos, diarrea, piel pruriginosa e inflamación de la piel durante la urticaria. Las alergias alimentarias provocan raramente reacciones respiratorias (asmáticas) o rinitis. Las picaduras de insectos, antibióticos y determinados medicamentos producen una respuesta alérgica sistémica que también se llama anafilaxia. El principal interés terapéutico alrededor de CRAC en trastornos alérgicos se origina a partir de su papel en los linfocitos y mastocitos, siendo la activación de CRAC un requisito para la activación de linfocitos.

El/los compuesto(s) de la presente invención es/son útil(es) en el tratamiento de trastornos alérgicos, incluyendo, pero no limitados a, dermatitis atópica, eccema atópico, alergia al polen, asma, urticaria (incluyendo urticaria idiopática crónica), conjuntivitis primaveral, rinoconjuntivitis alérgica, rinitis alérgica (estacional y perenne), sinusitis, otitis media, bronquitis alérgica, tos alérgica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, anafilaxia, reacciones a fármacos, alergias alimentarias y reacciones al veneno de insectos que pican.

En todavía otro modo de realización, la invención se dirige a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de "trastornos inmunitarios".

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar sujetos con trastornos inmunitarios. Como se usa en el presente documento, el término "trastorno inmunitario" y términos similares significan una enfermedad, trastorno o afección provocado por la disfunción o insuficiencia del sistema inmunitario como un todo o cualquiera de sus componentes, incluyendo trastornos autoinmunitarios. Dichos trastornos pueden ser congénitos o adquiridos y se pueden caracterizar por el/los componente(s) del sistema inmunitario que están siendo afectados o por el sistema inmunitario o sus componentes que están siendo hiperactivos. Los trastornos inmunitarios incluyen las enfermedades, trastornos o afecciones observados en animales (incluyendo seres humanos) que tienen un componente inmunitario y los que surgen sustancial o totalmente debido a mecanismos mediados por el sistema inmunitario. Además, otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como enfermedad injerto contra huésped y trastornos alérgicos, se incluyen en la definición de trastornos inmunitarios en el presente documento. A causa de que un número de trastornos inmunitarios están provocados por inflamación o dan lugar a inflamación, hay cierto solapamiento entre los trastornos que se consideran trastornos inmunitarios y trastornos inflamatorios. Para el propósito de la presente invención, en el caso de dicho trastorno solapante, se puede considerar un trastorno inmunitario o bien un trastorno inflamatorio. Un trastorno autoinmunitario es una afección que se produce cuando el sistema inmunitario ataca y destruye por error sus propias células, tejidos y/u órganos corporales. Esto puede dar como resultado la destrucción temporal o permanente de uno o más tipos de tejido corporal, crecimiento anómalo de un órgano, cambios en la función de órganos, etc. Por ejemplo, hay destrucción de las células productoras de insulina del páncreas en la diabetes mellitus de tipo 1. Los diferentes trastornos autoinmunitarios pueden seleccionar como diana diferentes tejidos, órganos o sistemas en un animal, mientras que algunos trastornos autoinmunitarios seleccionan como diana diferentes tejidos, órganos o sistemas en diferentes animales. Por ejemplo, la reacción autoinmunitaria se dirige frente al tubo digestivo en la colitis ulcerosa y el sistema nervioso en la esclerosis múltiple, mientras que en el lupus eritematoso sistémico (lupus) los tejidos y órganos afectados pueden variar entre personas con la misma enfermedad. Por ejemplo, una persona con lupus puede tener afectadas la piel y las articulaciones, mientras que otra puede tener afectados los riñones, la piel y los pulmones.

Los trastornos autoinmunitarios específicos que se pueden mejorar usando los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, trastornos autoinmunitarios de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar y vitiligo), trastornos autoinmunitarios del aparato digestivo (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis

ulcerosa, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus mediada por inmunidad o de tipo 1 o enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, orquitis y ooforitis autoinmunitarias, y trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal), trastornos autoinmunitarios de múltiples órganos (incluyendo tejido conjuntivo y enfermedades del aparato locomotor) (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tales como espondiloartritis anquilosante, y síndrome de Sjögren), trastornos autoinmunitarios del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias, tales como Guillain-Barré y uveítis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de la sangre (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa y trombocitopenia autoinmunitaria) y trastornos autoinmunitarios de los vasos sanguíneos (por ejemplo, arteritis de la temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener y enfermedad de Behçet).

"Tratamiento de un trastorno inmunitario" en el presente documento se refiere a administrar un compuesto o una composición de la invención solo o en combinación con otros agentes a un sujeto, que tiene un trastorno inmunitario, un signo o síntoma de dicha enfermedad o un factor de riesgo hacia dicha enfermedad, con un propósito de curar, mitigar, alterar, afectar o prevenir dicho trastorno o signo o síntoma de dicha enfermedad, o la predisposición hacia ella.

En otro modo de realización, la invención se dirige a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

Se ha informado en la técnica de que STIM1 y Orai1 son esenciales en la migración de células tumorales *in vitro* y metástasis tumoral *in vivo*. De esta manera, la implicación de la entrada de Ca^{+2} operada por depósitos en metástasis tumoral convierte a las proteínas Orai1 y STIM1 en dianas potenciales para el tratamiento del cáncer (Yang *et al.*, Cancer Cell, 15, 124-134, 2009). La literatura adicional disponible sobre la implicación del canal de CRAC en el cáncer son Abeele *et al.*, Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani *et al.*, J. Biol. Chem., 285; 25, 19173-19183, 2010.

El/los compuesto(s) de la presente invención puede(n) ser útil(es) en el tratamiento de cánceres y/o sus metástasis, incluyendo, pero no limitados a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de cuello, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, tiroides, neoplasia hemática, cáncer de piel y similares. En todavía otro modo de realización, la invención se dirige a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos alérgicos.

En todavía otro modo de realización, la invención se dirige a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos cardiovasculares o cardiovasculopatías.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar sujetos con trastornos cardiovasculares. "Trastorno cardiovascular" se refiere a una anomalía estructural y funcional del corazón y vasos sanguíneos, comprendida por enfermedades incluyendo, pero no limitadas a, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, arritmia, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedades de la aorta y sus ramas, trastornos del sistema vascular periférico, aneurisma, endocarditis, pericarditis, valvulopatía. Puede ser congénito o adquirido. Una de las principales características patológicas de todas estas enfermedades son las arterias taponadas y esclerosadas, que obstruyen la circulación sanguínea al corazón. Los efectos difieren dependiendo de qué vasos se taponan con placa. Las arterias que transportan sangre rica en oxígeno, si se taponan, dan como resultado arteriopatía coronaria, dolor torácico o infarto de miocardio. Si las arterias que llegan al cerebro están afectadas, da lugar a accidente isquémico transitorio o apoplejía. Si los vasos en los brazos o piernas están afectados, da lugar a vasculopatía periférica. A causa de que un número de cardiovasculopatías también se puedan relacionar o surjan como consecuencia de trombocitopatías, hay cierto solapamiento entre los trastornos que se consideran bajo el encabezamiento de trastornos cardiovasculares y trombocitopatías. Para el propósito de la presente invención, en el caso de dicho trastorno solapante, se puede considerar un trastorno cardiovascular o bien una trombocitopatía.

STIM1 se localiza en el retículo endoplasmático (RE) y funciona como un sensor de calcio. Orai1 es una subunidad formadora de poros del canal de calcio localizada en la membrana plasmática, la disminución de calcio en el retículo endoplasmático se detecta por STIM1, y el calcio entra por medio de Orai1 para volver a llenar el retículo endoplasmático. Esta ruta de llenado del calcio se llama entrada de calcio operada por depósitos (SOCE), que desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio, disfunción celular y tiene una importancia significativa en las cardiovasculopatías. En los cardiomiocitos, el calcio no solo está implicado en el acoplamiento excitación-contracción, sino que también actúa como una molécula de señalización promoviendo la hipertrofia cardíaca. Los corazones hipertróficos son susceptibles a anomalías del ritmo cardíaco y tienen una relajación alterada. Las células musculares lisas vasculares (CMLV) son responsables del mantenimiento del tono vascular. Los trastornos de las CMLV, manifestados normalmente como un cambio en el fenotipo, están implicados en la patogenia de las principales vasculopatías, tales como aterosclerosis, hipertensión y reestenosis.

También se encontró SOCE incrementada en células musculares lisas coronarias en cerdos con síndrome metabólico (SM). El compuesto de la presente invención se puede usar para tratar neohiperplasia de la íntima,

5 vasculopatías oclusivas, SM, que es una combinación de trastornos médicos, incluyendo arteriopatía coronaria, apoplejía y diabetes de tipo 2, aneurisma aórtico abdominal, angina de pecho, accidente isquémico transitorio, apoplejía, arteriopatía oclusiva periférica que incluye inflamación, activación del complemento, fibrinólisis, angiogénesis y/o enfermedades relacionadas con la formación de cinina inducida por FXII, tal como angioedema hereditario, infección bacteriana del pulmón, infección por tripanosoma, choque hipotensivo, pancreatitis, enfermedad de Chagas, trombocitopenia o gota articular, infarto de miocardio, trombotosis de la vena porta que da lugar a hipertensión, hipertensión pulmonar, flebotrombosis profunda, trombotosis de la vena yugular, septicemia sistémica, embolia pulmonar y papiledema, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Paget-Schroetter, trombotosis del seno venoso cerebral, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha, angina de Prinzmetal, angina de pecho, insuficiencia venosa crónica, síndrome coronario agudo, endocarditis, apraxia conceptual, estenosis de la válvula pulmonar, tromboflebitis, taquicardia ventricular, arteritis de la temporal, taquicardia, fibrilación auricular paroxística, fibrilación auricular persistente, fibrilación auricular permanente, arritmia sinusal respiratoria, disección de la arteria carótida, las enfermedades cerebrovasculares incluyen apoplejía hemorrágica y apoplejía isquémica (en la que la cascada tromboinflamatoria da como resultado el crecimiento del infarto), cardiomegalia, endocarditis, pericarditis, derrame pericárdico. La valvulopatía, vasculopatías o inflamación vascular es el resultado de la placa aterosclerótica fragmentada que inicia la formación de trombos. La activación plaquetaria desempeña un papel importante en la inflamación vascular que da lugar a infarto de miocardio y apoplejía isquémica, el compuesto de la presente invención evita la activación plaquetaria y la formación de placa y también es útil para tratar todas las vasculopatías periféricas (PVD), tromboembolia pulmonar y flebotrombosis.

25 "Tratamiento de trastornos cardiovasculares" en el presente documento se refiere a administrar un compuesto o una composición de la invención solo o en combinación con otros agentes a un sujeto, que tiene una cardiovascular, un signo o síntoma de dicha enfermedad o un factor de riesgo hacia dicha enfermedad, con un propósito de curar, mitigar, alterar, afectar o prevenir dicho trastorno o signo o síntoma de dicha enfermedad, o la predisposición hacia ella.

30 En todavía otro modo de realización, la invención se dirige a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de "trombocitopatías".

35 Trombocitopatías: los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar sujetos con trombocitopatías. La trombocitopatía es una anomalía de las plaquetas o sus funciones. Puede ser congénita o adquirida. Puede provocar una diátesis hemorrágica o una trombótica o puede ser parte de un trastorno más amplio, tal como mielodisplasia. Las trombocitopatías incluyen dichos trastornos vasculares que surgen debido a la disfunción de las plaquetas o sistema de coagulación o enfermedades o complicaciones que surgen como resultado de la restricción parcial o completa de la circulación sanguínea a diferentes órganos o sistemas debida a tales trombocitopatías. De esta manera, las trombocitopatías incluyen, sin limitación; enfermedades debidas a trombotosis venosa superficial, enfermedades debidas a flebotrombosis profunda, enfermedades debidas a trombotosis arterial, vasculopatías periféricas, trombofilia, tromboflebitis, embolias, tromboembolia, cardiovascular, isquémicas, incluyendo, pero no limitadas a, isquemia miocárdica, angina de pecho, enfermedades cerebrovasculares isquémicas incluyendo, pero no limitadas a, apoplejía, accidente isquémico transitorio, trombotosis del seno venoso cerebral (CVST) y complicaciones que surgen debido a trombocitopatías. Además de esto, el trastorno relacionado con la formación de trombos arteriales o venosos puede ser la inflamación, activación del complemento, fibrinólisis, angiogénesis y/o enfermedades relacionadas con la formación de cinina inducida por FXII, tal como angioedema hereditario, infección bacteriana del pulmón, infección por Tripanosoma, choque hipotensivo, pancreatitis, enfermedad de Chagas, trombocitopenia o gota articular.

50 En circunstancias normales, cuando las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos se fracturan, las plaquetas interaccionan con el factor de Von Willebrand (vWF) por medio del complejo de glucoproteína 1b de membrana para ayudar a sellar la fractura. El complejo de glucoproteína IIb/IIIa atrae a otras plaquetas, que se combinan para formar agregados. Las plaquetas contienen gránulos que se descomponen para liberar fibrinógeno, vWF, factor de crecimiento derivado de plaquetas, 5'-difosfato de adenosina (ADP), calcio y 5-hidroxitriptamina(5-HT) - serotonina. Todo esto ayuda a promover la formación de un tapón hemostático (hemostasia primaria). Las plaquetas activadas también sintetizan tromboxano A2 a partir de ácido araquidónico, así como presentan fosfolípidos cargados negativamente en la capa externa de la bicapa de membrana plaquetaria. Esta superficie negativa proporciona sitios de unión para enzimas y cofactores del sistema de coagulación. Por tanto, el efecto total es estimular el sistema de coagulación para formar un coágulo (hemostasia secundaria).

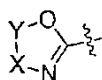
60 De esta manera, la activación plaquetaria fisiológica y la formación de trombos son esenciales para detener el sangrado en caso de lesión vascular, mientras que en afecciones patológicas esto puede dar lugar a oclusión de vasos debida al desencadenamiento inadecuado del mismo proceso en vasos enfermos que da lugar a trombotosis, tromboembolia o isquemia tisular de los órganos vitales. Una etapa central en la activación plaquetaria es la elevación inducida por agonistas de la concentración de Ca(2+) intracelular. Por una parte, esto ocurre a través de la liberación de Ca(2+) desde los depósitos intracelulares y, por otra parte, a través del flujo de entrada de Ca(2+) desde el espacio extracelular. En las plaquetas, la principal ruta de flujo de entrada de Ca(2+) es a través de la entrada de Ca(2+) operada por depósitos (SOCE), inducida por la disminución de depósitos. STIM1 es el sensor de

Ca(2+) en la membrana del retículo endoplasmático (RE), mientras que Orai1 es el principal canal de Ca(2+) operado por depósitos (SOC) en la membrana plasmática, que desempeñan un papel clave en la SOCE plaquetaria.

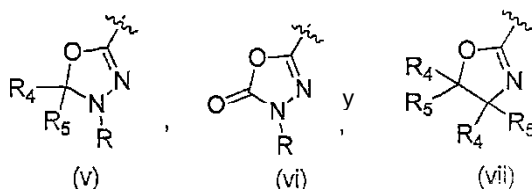
5 "Tratamiento de trombocitopatía" en el presente documento se refiere a administrar un compuesto o una composición de la invención solo o en combinación con otros agentes a un sujeto, que tiene una trombocitopatía, un signo o síntoma o complicación de dicha enfermedad o un factor de riesgo hacia dicha enfermedad, con el propósito de curar, mitigar, alterar, afectar o prevenir dicho trastorno o signo o síntoma, o la predisposición hacia ella.

10 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula general (Id) y ejemplos específicos se preparan a través de las secuencias de reacción ilustradas en los esquemas sintéticos 1 a 3 en la que el anillo E está



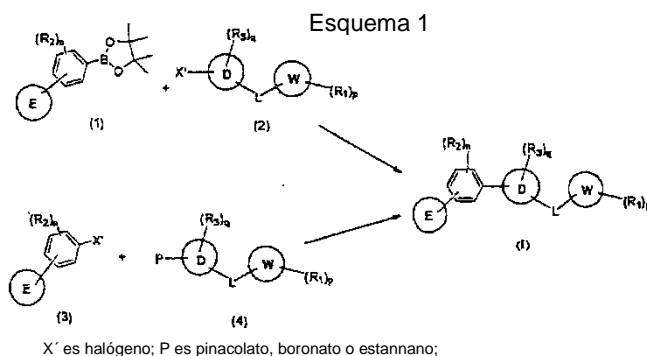
seleccionado de la fórmula (v) a (vii):



25 el anillo W, anillo D, R₁, R₂, R₃, 'n' 'p' y 'q' son como se definen en el presente documento anteriormente y L es -NHCO-. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el presente documento o mediante los procedimientos conocidos en la técnica. Además, en los siguientes esquemas de síntesis, en los que se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc., específicos, se entiende que también se pueden usar otras bases, ácidos, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc., conocidos en la técnica y por lo tanto están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las variaciones en las condiciones de reacción y parámetros como temperatura, presión, duración de la reacción, etc., que se pueden usar como es conocido en la técnica también están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se especifique de otro modo, todos los isómeros de los compuestos descritos en estos esquemas también se engloban en el alcance de la presente invención.

30 Los compuestos obtenidos usando las secuencias de reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos se pueden purificar usando cualquiera de los procedimientos para purificación de compuestos orgánicos conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía en gel de sílice o en columna de alúmina usando diferentes disolventes en las proporciones adecuadas. A menos que se mencione de otro modo, temperatura ambiente se refiere a una temperatura en el intervalo de 22 a 27 °C.

35 Se registraron espectros de RMN de ¹H de los compuestos de la presente invención usando un instrumento Brücker (modelo: Avance-III), 400 MHz. Se registraron espectros de cromatografía líquida - espectrometría de masas (CL-EM) de los compuestos de la presente invención usando los instrumentos de trampa de iones modelo 6320 de Agilent y Thermo Scientific modelo MSQ. Se usó la nomenclatura de la IUPAC para los compuestos de la presente invención de acuerdo con el programa informático Ultra 12.0 de ChemBioDraw.

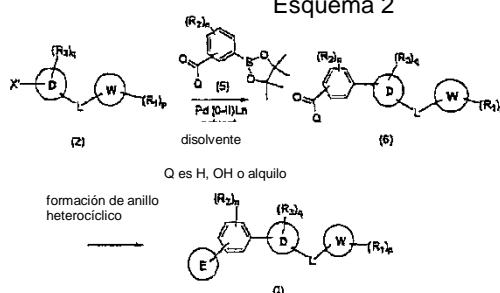


Los compuestos de fórmula (1d) se pueden preparar por la reacción de un derivado borato de fórmula (1) con varias halobenzamidas de fórmula (2) como se representa en el esquema 1.

De forma alternativa, los compuestos de la fórmula (1d) también se pueden preparar por la reacción de los derivados halo de la fórmula (3) con derivados borato/estannano de la fórmula (4) como se muestra en el esquema 1. La misma transformación también se puede llevar a cabo por otros procedimientos de acoplamiento adecuados conocidos en la técnica.

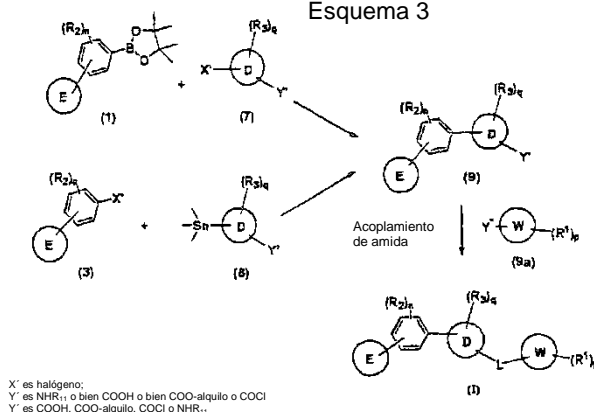
Dicha reacción puede estar mediada por un catalizador adecuado conocido en la técnica, tal como Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ o mezclas de los mismos; un ligando adecuado conocido en la técnica, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), xanthophos, trifenilfosfina o mezcla(s) de los mismos; en presencia de una base adecuada, preferentemente bases inorgánicas tales como carbonatos de metales alcalinos como carbonato de sodio, carbonato de cesio y fosfatos como fosfato de potasio o mezcla(s) de los mismos. Como también es conocido de la técnica, dichas reacciones se efectúan en los disolventes como éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos como tolueno; amidas tales como DMA, y DMF; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; hidrocarburos halogenados tales como DCM o mezcla(s) de los mismos para proporcionar los compuestos de la fórmula (1d).

Esquema 2



En un enfoque alternativo, los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como se representa en el esquema 2. De esta manera, el complejo de borato de fórmula (5) se prepara a partir de los derivados halo correspondientes por medio de una reacción de boración catalizada con metal. Como también es conocido en la técnica, dichas reacciones se llevan a cabo en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃, PdCl₂.dppf, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ en disolvente(s) adecuado(s) por ejemplo, éteres como THF y dioxano; hidrocarburos como tolueno; amidas tales como DMF, DMA y; sulfóxidos como dimetilsulfóxido. La reacción de acoplamiento de derivados halobenzamida de la fórmula (2) con derivados borato de la fórmula (5) se lleva a cabo siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica o como se describe en el esquema 1 para proporcionar los compuestos de la fórmula (6). Estos compuestos de la fórmula (6) se pueden convertir en compuestos de fórmula (1d) siguiendo el procedimiento conocido en la técnica.

Esquema 3



Otro enfoque alternativo se muestra en el esquema 3, en el que el compuesto de fórmula (1d) se puede preparar por la reacción del derivado borato de la fórmula (1) con los diversos derivados haluro de la fórmula (7) seguido de reacción de acoplamiento de amida.

De forma alternativa, los compuestos de la presente invención también se preparan por la reacción de los derivados halo de la fórmula (3) con derivados estannano de la fórmula (8) seguido de reacción de acoplamiento de amida como se muestra en el esquema 3. La misma transformación también se puede llevar a cabo por otros procedimientos de acoplamiento adecuados conocidos en la técnica. La reacción de acoplamiento de los derivados haluro de la fórmula (7) con los derivados borato de la fórmula (1), o derivados halo de la fórmula (3) con derivados

estannano de la fórmula (8) se lleva a cabo como para los procedimientos conocidos en la técnica o como se describe en el esquema 1 para proporcionar los compuestos de la fórmula (9). Estos compuestos de la fórmula (9) se transforman en un compuesto de fórmula (Id), usando las técnicas conocidas en la técnica.

5 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (9) se transforman en los compuestos de la presente invención acoplado mediante el acoplamiento con el otro intermedio (9a) mediante la reacción de acoplamiento de amida, es decir, la formación de un engarce amida. Dicha reacción de acoplamiento de amida se lleva a cabo mediante condensación de un grupo amino o un grupo amino protegido con un grupo carboxilato como ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un éster presente en el intermedio (9) o bien (9a). Dichos grupos están representados por Y¹ e Y² en el intermedio (9) y (9a). La condensación de un grupo amino o un grupo amino protegido con un grupo carboxilato, como ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un éster, presente como un grupo Y' o bien Y'' se lleva a cabo usando técnicas conocidas en la técnica. Sin embargo, en algunos aspectos preferentes de la presente invención, dichas reacciones de acoplamiento de amida se llevan a cabo en cualquiera de las siguientes formas maneras - cuando Y' es un grupo amino o un grupo amino protegido e Y'' es un grupo carboxilato como ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un grupo éster - o cuando Y' es un grupo carboxilato como ácido carboxílico o un ácido carboxílico activado o un grupo éster e Y' y grupo amino y o un grupo amino protegido:

(a) condensación de los grupos Y' e Y'' en presencia de un reactivo de activación adecuado usado en la síntesis engarces peptídicos, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, 2-hidroxipiridina, acetona oxima y un reactivo de acoplamiento como carbodiimidas tales como EDC, DCC o mezcla(s) de los mismos; o

(b) halogenación de los derivados ácidos en Y' o Y'' de los compuestos de fórmula (9) o (9a) con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares seguido de condensación con el amino o grupo amino protegido en Y'' o Y', respectivamente; o

(c) formación de anhídrido mixto de los derivados ácidos en Y' o Y'' de los compuestos de la fórmula (9) o (9a) con cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de etilo y similares, o mezcla(s) de los mismos seguido de condensación con el amino o grupo amino protegido en Y'' o Y' de los compuestos de fórmula (9a) o (9), respectivamente; o

(d) reacción en Y' o Y'' de los compuestos de fórmula (9) o (9a) con los derivados amina correspondientes en Y' o Y'' de los compuestos de fórmula (9a) o (9), respectivamente, en presencia de trimetilaluminio; o

(e) acoplamiento de amida de los derivados amina a Y' o Y'' de los compuestos de la fórmula (9) o (9a), con los derivados de cloruro de ácido correspondientes en Y'' o Y' de los compuestos de fórmula (9a) o (9), respectivamente.

Dichas reacciones se llevan a cabo en uno o más disolventes conocidos en la técnica, por ejemplo, disolventes clorados; DCM, y cloroformo; éteres tales como éter dietílico, y THF; amidas tales como DMF, y DMA, o una mezcla de los mismos; en presencia de una base adecuada como trietilamina, N-etildisopropilamina; 4-dialquilaminopiridinas como 4-dimetilaminopiridina, piridina o una mezcla(s) de las mismas.

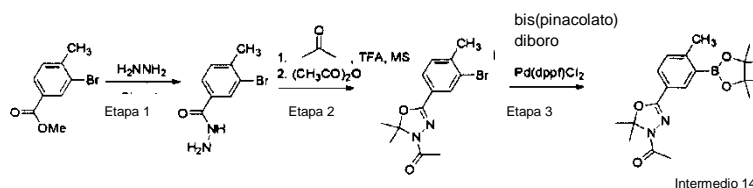
La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes intermedios y ejemplos con el procedimiento detallado para prepararlos.

INTERMEDIOS

Todos los intermedios usados para la preparación de los compuestos de la presente invención se prepararon mediante enfoques informados en la literatura o mediante procedimientos conocidos en la técnica de la química orgánica. A continuación, se dan procedimientos experimentales detallados para la síntesis de los intermedios correspondientes:

Intermedio 14

1-(2,2-dimetil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)etanona.



Etapa 1: 3-bromo-4-metilbenzohidracida: se calentó una mezcla de metil-3-bromo-4-metilbenzoato (5,0 g, 21,8 mmol, 1,0 eq) e hidrato de hidracina (5 ml, 99 mmol, 4,5 eq) en metanol (50 ml) a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2X50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,5 g (50 %) del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 8,02 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H, intercambiable con D₂O), 2,38 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 229, 231 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

5 Etapa 2: 1-(5-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)etanona: se añadieron tamices moleculares (500 mg) a una mezcla de 3-bromo-4-metilbenzohidracida (2,0 g, 8,72 mmol, 1,0 eq) y acetona (10 ml, 172 mmol, 21 eq) en hexano (10 ml) seguido de ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se tomó en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar los 10 2,10 g de la 3-bromo-4-metil-*N*-(propan-2-iliden)benzohidracida. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 8,02 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 269, 271 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

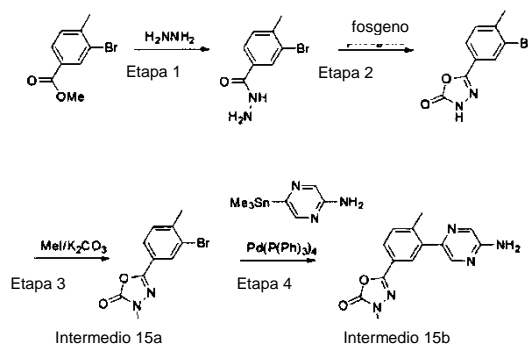
15 Se sometió a reflujo durante una hora una mezcla de 3-bromo-4-metil-*N*-(propan-2-iliden)benzohidracida (2,0 g, 7,46 mmol), como se obtiene anteriormente en el presente documento, y anhídrido acético (30 ml). El exceso de anhídrido acético se retiró a vacío después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el residuo en bruto obtenido se trituró con hexano para retirar las trazas de anhídrido acético presente en la mezcla de reacción. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, malla 100-200, acetato de etilo al 13 % en hexano) para proporcionar 800 mg del producto deseado como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (s, 20 6H); ESI-EM (m/z) 311, 313 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

25 Etapa 3: 1-(2,2-dimetil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)etanona: se hizo reaccionar 1-(5-(3-bromo-4-metilfenil)-2,2-dimetil-1,3,4-oxadiazol-3(2*H*)-il)etanona (400 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq) con bis(pinacolato)diboro (480 mg, 1,92 mmol, 1,5 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0,064 mmol, 0,05 eq) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en el presente documento en la etapa 6 del intermedio 1 para proporcionar 120 mg del intermedio 2 como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 359 (MH)⁺.

30

Intermedio 15a y 15b

5-(3-bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (15a) y 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (15b)



35

40 Etapa 1: 3-bromo-4-metilbenzohidracida: se calentó una mezcla de metil-3-bromo-4-metilbenzoato (5,0 g, 21,8 mmol, 1,0 eq) e hidrato de hidracina (5 ml, 99 mmol, 4,5 eq) en metanol (50 ml) a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,5 g (50 %) del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H, intercambiable con D₂O), 2,37 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 229, 231 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

45 Etapa-2: 5-(3-bromo-4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona: se añadió a una solución agitada y enfriada (0 °C) de 3-bromo-4-metilbenzohidracida (3,0 g, 13,1 mmol, 1,0 eq) y diisopropiletamina (4,6 ml, 26,8 mmol, 2,0 eq) en DCM (20 ml) una solución de trifosgeno (1,55 g, 5,2 mmol, 0,4 eq) en DCM (10 ml) durante un periodo de 10 min. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), bicarbonato de sodio acuoso (10 %, 50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. Se evaporó a vacío el filtrado para proporcionar 3,0 g del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 255, 257 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

50

55 Etapa-3: 5-(3-bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona: se agitó a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla de 5-(3-bromo-4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (400 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq), yoduro de metilo

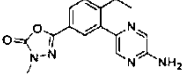
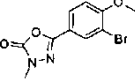
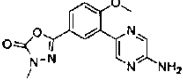
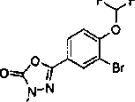
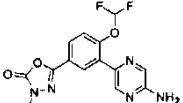
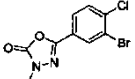
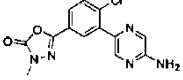
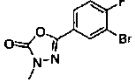
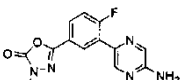
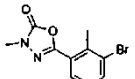
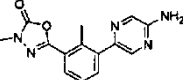
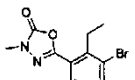
(0,2 ml, 3,15 mmol, 2,0 eq) y carbonato de potasio (210 mg, 3,15 mmol, 2,0 eq) en DMF (10 ml). Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción seguido de acetato de etilo (30 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X25 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y filtraron. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 400 mg del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 269, 271[(MH) $^+$, Br 79,81].

Etapa 4: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona: se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0,088 mmol) a una solución de 5-(3-bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (500 mg, 1,76 mmol) y 5-(trimetilestannil)-pirazin-2-amina (683 mg, 2,65 mmol, preparada a partir de 2-amino-5-bromopirazina siguiendo el procedimiento descrito in Chem. Eur. J. 2000, 6, 4132) en THF (10 ml). La mezcla resultante se desoxigenó por completo someténdola tres veces a ciclo de vacío/nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo-hexano como eluyente para proporcionar 250 mg del intermedio 15b como un sólido blanco. RMN de ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (s, 2H, intercambiable con D_2O), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 284 (MH) $^+$.

Los siguientes intermedios se prepararon siguiendo el procedimiento anterior a partir de los materiales de partida correspondientes.

Los intermedios 16a a 24b a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el intermedio 15a o intermedio 15b:

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	RMN de ^1H /ESI-EM(MH) $^+$
Intermedio 16a: 5-(3-bromo-4-metilfenil)-3-etil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,76 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 283, 285 [(MH) $^+$, Br 79,81].
Intermedio 16b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-etil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (s, 2H, intercambiable con D_2O), 3,76 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 298 (MH) $^+$
Intermedio 17a: 5-(3-bromo-4-metilfenil)-3-propil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 296, 298 [(MH) $^+$, Br 79,81].
Intermedio 17b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-propil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,74 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 312 (MH) $^+$.
Intermedio 18a: 5-(3-bromo-4-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 283, 285 [(MH) $^+$, Br 79,81].

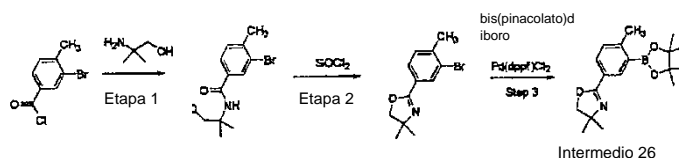
Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM(MH) ⁺
Intermedio 18b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H, intercambiable con D ₂ O), 3,40 (s, 3H), 2,75 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 298 (MH) ⁺ .
Intermedio 19a: 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 285, 287 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 19b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-metoxifenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H, intercambiable con D ₂ O), 3,94 (s, 3H), 3,39 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 300 (MH) ⁺ .
Intermedio 20a: 5-(3-bromo-4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,60 (t, <i>J</i> = 72,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 321, 323 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
Intermedio 20b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 72,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H, intercambiable con D ₂ O), 3,41 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 336 (MH) ⁺ .
Intermedio 21a: 5-(3-bromo-4-clorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 289, 291 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Intermedio 21b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-clorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		ESI-EM (m/z) 304, 306 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Intermedio 22a: 5-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 273, 275 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}]
Intermedio 22b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,5, 11,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H, intercambiable con D ₂ O), 3,41 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 288 (MH) ⁺
Intermedio 23a: 5-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 269, 271 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}]
Intermedio 23b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-2-metilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		ESI-EM (m/z) 284 (MH) ⁺
Intermedio 24a: 5-(3-bromo-2-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		RMN de ¹ H (400 MHz, CdCl ₂) δ 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,16 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H)

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	RMN de ^1H /ESI-EM(MH) $^+$
Intermedio 24b: 5-(3-(5-aminopirazin-2-il)-2-etilfenil)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		ESI-MS (m/z) 298 (MH) $^+$

Intermedio 26

4,4-dimetil-2-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidrooxazol

5



Etapa 1: 3-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metilbenzamida: se añadió gota a gota a una solución agitada enfriada a 0°C de cloruro de 3-bromo-4-metilbenzoilo (preparado a partir del ácido carboxílico correspondiente; 1,40 g, 6,04 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) una solución de 2-amino-2-metilpropanol (1,44 ml, 15,11 mmol, 2,5 eq) en DCM (10 ml) durante 15 min y entonces se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) seguido de salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar los 1,7 g del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, intercambiable con D₂O), 3,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 286, 288 [(MH) $^+$, Br^{79,81}].

10

15

Etapa 2: 2-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol: se trató 3-bromo-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metilbenzamida (1,7 g, 6,04 mmol, 1,0 eq) con cloruro de tionilo (0,9 ml, 12,08 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción neta se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluye con éter dietílico (50 ml) y el sólido precipitado se filtró y lavó con éter dietílico (20 ml). Se disolvió sólido recogido en solución de hidróxido de sodio (1 N, 15 ml) y se extrajo con éter dietílico (2X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y filtraron. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el 1,0 g del producto del título deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 268,270 [(MH) $^+$, Br^{79,81}].

20

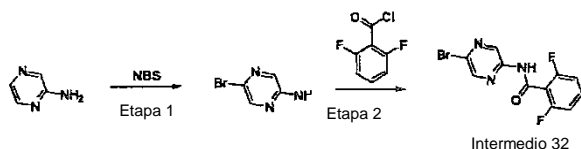
25

Etapa 3: se hizo reaccionar 2-(3-bromo-4-metilfenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol (600 mg, 2,23 mmol, 1,0 eq) con bis(pinacolato)diboro (850 mg, 3,35 mmol, 1,5 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (90 mg, 0,11 mmol, 0,05 eq) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en el presente documento en la etapa 6 del intermedio 1 para proporcionar 700 mg del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); ESI-EM (m/z) 316 (MH) $^+$.

30

35

Intermedio 32

N-(5-bromopirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida

40

45

Etapa 1: 2-amino-5-bromopirazina: se añadió en porciones a una solución agitada y enfriada a 0°C de 2-aminopirazina (10 g, 105 mmol, 1,0 eq) en DCM (1000 ml) *N*-bromosuccinimida (16,8 g, 94,6 mmol, 0,9 eq) y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción mientras se mantuvo el filtrado a 0°C y se añadió agua fría (500 ml) al filtrado. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. El filtrado se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante recristalización usando DCM y hexano para proporcionar 12 g del producto deseado como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,72 (s.a., 2H, intercambiable con D₂O); ESI-EM (m/z) 174, 176 [(MH) $^+$, Br^{79,81}].

50

Etapa 2: *N*-(5-bromopirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida: se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada a 0°C de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (5,7 g, 36,2 mmol, 0,9 eq) en DCM (200 ml) una solución de 2-amino-5-bromopirazina (7,0 g, 40,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml) seguido de piridina (3,1 g, 36,2 mmol, 0,9 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con

ácido clorhídrico al 10 % (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano) para proporcionar 6,0 g del producto del título como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 8,24 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); ESI-EM (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.

5

Los intermedios 33 a 44 a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el intermedio 32:

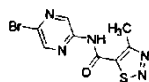
Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	RMN de ^1H /ESI-EM MH^+
Intermedio 33: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2-fluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1H), 9,08 (d, $J = 15$ Hz, 1H, intercambiable con D_2O), 8,40 (s, 1H), 8,17 (dt, $J = 1,5, 8,0$ Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 9,0, 12,5$ Hz, 1H); ESI-EM (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 34: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2,4-difluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 9,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,80 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H); ESI-EM (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 35: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2,5-difluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 9,23 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H); ESI-EM (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 36: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2,3-difluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 9,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H); ESI-EM (m/z) 314, 316 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 37: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-3-fluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 9,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H); ESI-EM (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 38: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-4-fluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 9,24 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H); ESI-EM (m/z) 296, 298 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 39: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2,4,5-trifluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,52 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 9,22 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H); ESI-EM (m/z) 332, 334 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 40: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2,3-dimetilbenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,51 (s, 1H), 8,3 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 8,14 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 306, 308 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 41: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-4-trifluorometilbenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 9,26 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); ESI-EM (m/z) 346, 348 $[(\text{MH})^+ \text{Br}^{79,81}]$.
Intermedio 42: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-4-fluoro-3-metilbenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,48 (s, 1H), 8,40-8,37 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 310, 312 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$.

Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM MH ⁺
Intermedio 43: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-2-metilbenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 8,26 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 2,46 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 292, 294 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].
Intermedio 44: <i>N</i> -(5-bromopirazin-2-il)-3-fluoro-5-trifluorometilbenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,69 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 9,25 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 364, 366 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].

Intermedio 45

N-(5-bromopirazin-2-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida

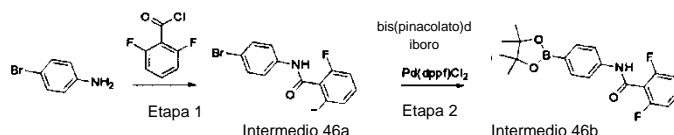
5



Se añadió secuencialmente a una solución de 2-amino-5-bromopirazina (1,0 g, 5,74 mmol, 1,2 eq) y ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (690 mg, 4,79 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) a temperatura ambiente EDC, HCl (970 mg, 7,18 mmol, 1,5 eq), HOBT (1,37g, 7,18 mmol, 1,5 eq) y diisopropiletilamina (1,23 ml, 9,58 mmol, 2,0 eq). La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 24 h. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción seguido de acetato de etilo (30 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (20 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y filtraron. El filtrado se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 321 mg del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 9,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 300, 302 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

Intermedio 46a y 46b

N-(4-bromofenil)-2,6-difluorobenzamida (46a) y 2,6-difluoro-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (46b)

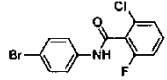
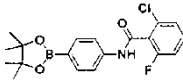
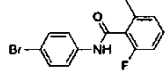
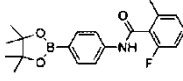
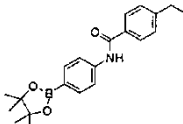


Etapa 1: *N*-(4-bromofenil)-2,6-difluorobenzamida: se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada a 0 °C de 4-bromoanilina (1,0 g, 5,8 mmol, 1,0 eq) y piridina (0,61 ml, 7 mmol, 1,2 eq) en DCM (20 ml) una solución de 2,6-cloruro de difluorobenzoylo (0,8 ml, 6,4 mmol, 1,1 eq) en DCM (5 ml). Después de agitar la mezcla resultante a la misma temperatura durante 1 h, el disolvente se retiró a vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y filtraron. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 1,20 g del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (s.a., 1H, intercambiable con D₂O), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,02-6,95 (m, 2H); ESI-EM (m/z) 312, 314 [(MH)⁺ Br^{79,81}].

Etapa 2: 2,6-difluoro-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida: se hizo reaccionar *N*-(4-bromofenil)-2,6-difluorobenzamida (5,0 g, 16,1 mmol, 1,0 eq) con bis(pinacolato)diboro (4,88 g, 19,2 mmol, 1,2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 6 del intermedio 1 para proporcionar 4,20 g del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s.a., 1H, intercambiable con D₂O), 7,72-7,64 (m, 4H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,29 (s, 12H); ESI-EM (m/z) 360 (MH)⁺.

Los intermedios 47a a 49 a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el intermedio 46a o intermedio 46b:

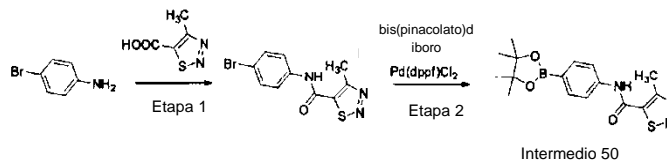
Intermedios/nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM MH ⁺
--------------------------	------------	--

<p>Intermedio 47a: <i>N</i>-(4-bromofenil)-2-cloro-6-fluorobenzamida</p>		<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,95 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H) 7,59-7,53 (m, 3H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 327, 329 [(MH)⁺, Br^{79,81}]</p>
<p>Intermedio 47b: 2-cloro-6-fluoro-<i>N</i>-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida</p>		<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 376 (MH)⁺</p>
<p>Intermedio 48a: <i>N</i>-(4-bromofenil)-2-fluoro-6-metilbenzamida</p>		<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 307, 309 [(MH)⁺, Br^{79,81}]</p>
<p>Intermedio 48b: 2-fluoro-6-metil-<i>N</i>-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida</p>		<p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,34 (s, 12H); ESI-EM (m/z) 356 (MH)⁺.</p>
<p>Intermedio 49: 4-etil-<i>N</i>-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida</p>		<p>ESI-EM (m/z) 352 (MH)⁺.</p>

Intermedio 50

4-metil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida

5



Intermedio 50

Etapa-1: *N*-(4-bromofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida: se añadió secuencialmente a temperatura ambiente a una solución de 4-bromoanilina (820 mg, 4,79 mmol, 1,0 eq) y ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (690 mg, 4,79 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) EDC, HCl (970 mg, 7,18 mmol, 1,5 eq), HOBT (1,37g, 7,18 mmol, 1,5 eq) y diisopropiletilamina (1,23 ml, 9,58 mmol, 2,0 eq). La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 24 h. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción seguido de acetato de etilo (30 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (20 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y filtraron. El filtrado se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice) para proporcionar 321 mg del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s.a., 1H, intercambiable con D₂O), 7,51-7,45 (m, 4H), 2,94 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 298, 300 [(MH)⁺ Br^{79,81}].

10

15

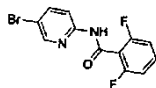
Etapa-2: 4-metil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida: el compuesto del título se preparó mediante la reacción de *N*-(4-bromofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida con bis(pinacolato)diboro siguiendo el procedimiento descrito para la etapa 6 del intermedio 1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); ESI-EM (m/z) 346 (MH)⁺.

20

25

Intermedio 51

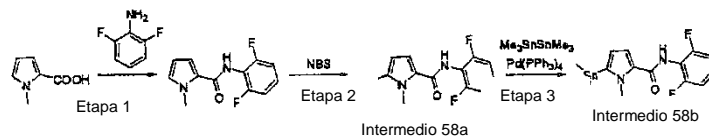
N-(5-bromopiridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



Se añadieron secuencialmente a una mezcla de 2-cloro-5-bromopiridina (370 mg, 1,9 mmol, 1,2 eq) y 2,6-difluorobenzamida (250 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 ml), yoduro de cobre (151 mg, 0,75 mmol, 0,5 eq), fosfato de potasio (670 mg, 3,15 mmol, 2,1 eq) y *N,N*-dimetiletilendiamina (0,1 ml, 1,05 mmol, 0,7 eq). Se agitó a reflujo la mezcla resultante durante 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para retirar los componentes sólidos y el filtrado se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo y hexano) para proporcionar 300 mg del producto sólido como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 8,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); ESI-EM (m/z) 313, 315 [(MH) $^+$ Br 79,81].

Intermedio 58a y 58b

5-bromo-*N*-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (58a) y *N*-(2,6-difluorofenil)-1-metil-5-(trimetilestannil)-1H-pirrol-2-carboxamida (58b)



Etapa-1: *N*-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida: se sometió a reflujo durante 3 h una mezcla de ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico (1,0 g, 7,99 mmol, 1,0 eq) y cloruro de tionilo (9,5 g, 80 mmol, 10 eq). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró a vacío el exceso de cloruro de tionilo. Se codestiló el residuo resultante con benceno para retirar las trazas de cloruro de tionilo. Se disolvió el residuo en DCM (10 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una a solución de 2,6-difluoroanilina (1,0 g, 7,99 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) seguido de la adición de piridina (1,0 g, 12,79 mmol, 1,5 eq). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se diluyó con DCM (50 ml), y se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y filtró. El filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se usó para la etapa posterior. ESI-EM (m/z) 237 (MH) $^+$.

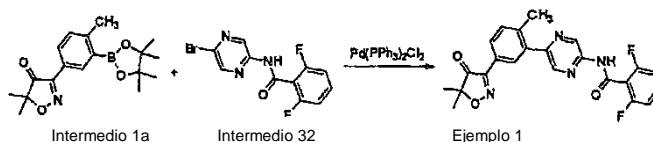
Etapa-2: 5-bromo-*N*-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida: se agitó a temperatura ambiente durante 12 h una mezcla de *N*-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (3,40 g, 14,39 mmol, 1,0 eq) y NBS (2,70 g, 15,11 mmol, 1,05 eq) en DCM (30 ml). Se añadió agua (50 ml) a la reacción seguido de DCM (100 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y filtró. Se evaporó de manera rotatoria el filtrado y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, sistema acetato de etilo en hexano como eluyente) para proporcionar 3,30 g del producto del título como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,18 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 315, 317 [(MH) $^+$, Br 79,81].

Etapa-3: *N*-(2,6-difluorofenil)-1-metil-5-(trimetilestannil)-1H-pirrol-2-carboxamida: se añadió a una solución de 5-bromo-*N*-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (1,20 g, 3,81 mmol, 1,0 eq) y hexametildiastaño (1,25 g, 3,81 mmol, 1,0 eq) en dioxano (15 ml) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (220 mg, 0,19 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó por completo sometiéndola tres veces a un ciclo de vacío/nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío y el producto en bruto se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. ESI-EM (m/z) 400 (MH) $^+$.

Ejemplos

Ejemplo 1 (fuera del alcance)

N-(5-(5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida



55

5 Se añadieron secuencialmente a una solución agitada de *N*-(5-bromopirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida, intermedio 32, (400 mg, 1,27 mmol, 1,0 eq) en dioxano (10 ml), 5,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-4(5*H*)-ona, intermedio 1a (419 mg, 1,27 mmol, 1,0 eq), solución ac. de carbonato de sodio (2 N, 4 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 mg, 0,063 mmol, 0,05 eq). La mezcla resultante se desoxigenó por completo sometiéndola tres veces a un ciclo de vacío/nitrógeno y entonces se calentó a 100 °C durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar 200 mg del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 9,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 437 (MH)⁺.

15 Los ejemplos 32 a 52 y 59 a 61 a continuación se prepararon a partir de los intermedios correspondientes siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1:

N.º de ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM(MH) ⁺
Ejemplo 32: <i>N</i> -(5-(5-(4-acetil-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,86 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 466 (MH) ⁺ .
Ejemplo 33: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(2'-metil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,95 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 422 (MH) ⁺ .
Ejemplo 34: <i>N</i> -(5'-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,95 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,77 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 436 (MH) ⁺ .
Ejemplo 35: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(2'-metil-5'-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,95 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,65 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,68 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 0,86 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 450 (MH) ⁺ .
Ejemplo 36: <i>N</i> -(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H+1H intercambiable con D ₂ O), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,65 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 436 (MH) ⁺ .

N.º de ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM(MH) ⁺
Ejemplo 37: 2-cloro- <i>N</i> -(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,66 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS [(m/z) 452, 454 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Ejemplo 38: <i>N</i> -(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,68 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,15 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 432 (MH) ⁺ .
Ejemplo 39: <i>N</i> -(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CdCl ₃) δ 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 4H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,03 (s, 3H) 2,66 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 422 (MH) ⁺
Ejemplo 40: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (s.a., 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 438 (MH) ⁺
Ejemplo 41: 2-cloro-6-fluoro- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81-7,76 (m, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 454, 456 [(MH) ⁺ , (Cl ^{35,37})]
Ejemplo 42: 2-fluoro- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metilbenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81-7,77 (m, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,56-7,54 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 434 (MH) ⁺ .
Ejemplo 43: 4-etil- <i>N</i> -(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,83-7,81 (m, 3H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,73 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 430 (MH) ⁺ .
Ejemplo 44: <i>N</i> -(2'-(difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,81-7,73 (m, 4H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,44 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 474 (MH) ⁺

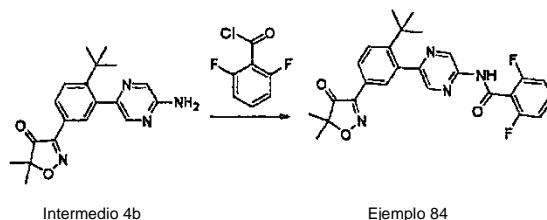
N.º de ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM(MH) ⁺
Ejemplo 45: <i>N</i> -(2'-(difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,47 (t, <i>J</i> = 73 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,02 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 460 (MH) ⁺
Ejemplo 46: <i>N</i> -(2'-cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 4H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 442, 444 [(MH) ⁺ , (Cl ^{35,37})]
Ejemplo 47: <i>N</i> -(2'-cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,00 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 428, 430 [(MH) ⁺ (Cl ^{35,37})]
Ejemplo 48: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,94 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 422 (MH) ⁺ .
Ejemplo 49: 2-cloro-6-fluoro- <i>N</i> -(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,93 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 438, 440 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Ejemplo 50: 4-metil- <i>N</i> -(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₅) δ 10,87 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,43-7,42 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 408 (MH) ⁺
Ejemplo 51: <i>N</i> -(2'-etil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,01 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺
Ejemplo 52: <i>N</i> -(2'-etil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,93-7,76 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,04 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,94 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) ⁺
Ejemplo 59: <i>N</i> -(5-(5-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,39 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 423 (MH) ⁺ .

N.º de ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM(MH) ⁺
Ejemplo 60: <i>N</i> -(5-(5-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-2-metilfenil)piridin-2-il)-2,6-difluorobenzamida (fuera del alcance)		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,70 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,39 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 422 (MH) ⁺ .
Ejemplo 61: <i>N</i> -(5'-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,77 (s.a., 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (s, 6H); ESI-EM (m/z) 421 (MH) ⁺ .

Ejemplo 84 (fuera del alcance)

N-(5-(2-(*tert*-butil)-5-(5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida

5



10

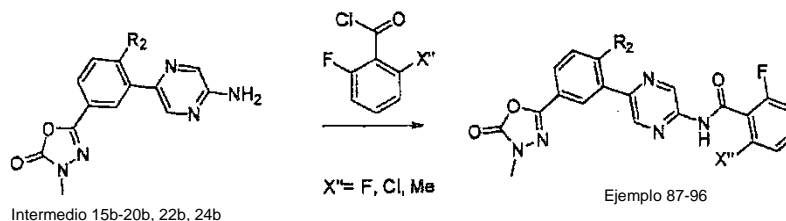
Se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada a 0°C de cloruro de 2,6-difluorobenzoílo (0,083 ml, 0,66 mmol, 1,5 eq) en DCM (200 ml) una solución de 3-(3-(5-aminopirazin-2-il)-4-(*tert*-butil)fenil)-5,5-dimetilisoxazol-4(5H)-ona, intermedio 4b, (150 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml) seguido de piridina (0,053 ml, 0,66 mmol, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (100 ml), y se lavó con ácido clorhídrico al 10 % (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10 % en hexano) para proporcionar 40 mg del producto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 8,28 (s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,23 (s, 9H); ESI-EM (m/z) 479 (MH)⁺.

15

Ejemplo 87-96

20

Los ejemplos 87 a 96 a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 84 tomando el intermedio correspondiente y cloruro de benzoílo sustituido adecuadamente como se da en el esquema a continuación.



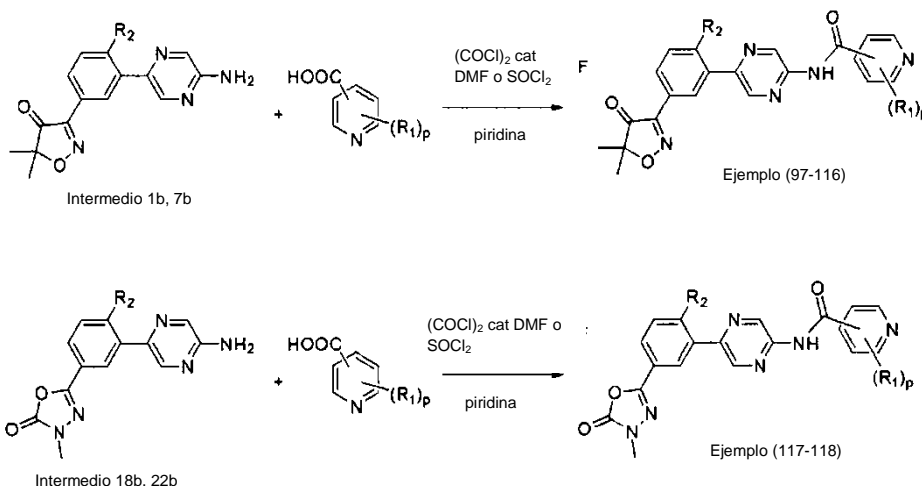
25

Ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM (MH) ⁺
Ejemplo 87: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(5-(2-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,84 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 424 (MH) ⁺ .

Ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ^1H /ESI-EM (MH) ⁺
Ejemplo 88: <i>N</i> -(5-(5-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,78 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 438 (MH) ⁺ .
Ejemplo 89: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(5-(2-metil-5-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 9,53 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,74 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 452 (MH) ⁺ .
Ejemplo 90: <i>N</i> -(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 8,39 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,80 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 438 (MH) ⁺ .
Ejemplo 91: 2-cloro- <i>N</i> -(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-6-fluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CdCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 8,37 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18-7,14 (td, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,82-2,78 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 454, 456 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
Ejemplo 92: <i>N</i> -(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,45 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 8,31 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) ⁺ .
Ejemplo 93: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(5-(2-metoxi-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,78 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 9,53 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 440 (MH) ⁺ .
Ejemplo 94: 2,6-difluoro- <i>N</i> -(5-(2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,80 (s, 1H), 8,83 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 11,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,52 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 428 (MH) ⁺ .
Ejemplo 95: <i>N</i> -(5-(2-(difluorometoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 8,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 476 (MH) ⁺ .

Ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H/ESI-EM (MH) ⁺
Ejemplo 96: <i>N</i> -(5-(2-etil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,08 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,03 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) ⁺

Ejemplos 97-118



5
 10
 15
 20

Procedimiento A: se añadió a una solución agitada y enfriada (0 °C) de un ácido carboxílico sustituido con piridina correspondiente (0,44 mmol, 1,3 eq) en DCM (5 ml) cloruro de oxalilo (1,5 eq) seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se retiraron a vacío y se disolvió el residuo en DCM. La solución de cloruro de ácido resultante se enfrió a 0 °C, y se añadió una solución de intermedio de aminopirazina (1,0 eq) en DCM seguido de piridina (1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (Na₂SO₄) y filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto deseado como un sólido.

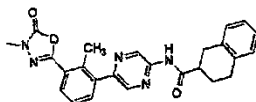
Procedimiento B: se sometió a reflujo durante 2 h una mezcla de un ácido carboxílico sustituido con piridina correspondiente (0,37 mmol, 1,3 eq) y cloruro de tionilo (2 ml). El exceso de cloruro de tionilo se retiró mediante evaporación a presión reducida. El cloruro de ácido resultante en DCM (3 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada y enfriada (0 °C) de intermedio de aminopirazina (1,0 eq) y piridina (1,5 eq) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El procesamiento y aislamiento como se describen en el procedimiento A proporcionaron el producto deseado como un sólido blanco.

Los ejemplos 117 y 118 a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el procedimiento A o procedimiento B usando los intermedios correspondientes 18b o 22b.

N.º de ejemplo: nombre IUPAC	Estructura	RMN de ¹ H ESI-EM (MH) ⁺
Ejemplo 117: <i>N</i> -(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-3,5-difluoroisonicotinamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,73 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,45 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H+1H, intercambiable con D ₂ O), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,80 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); ESI-EM (m/z) 439 (MH) ⁺
Ejemplo 118: 3,5-difluoro- <i>N</i> -(5-(2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)isonicotinamida		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,87 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,48 (s, 1H, intercambiable con D ₂ O), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 11,0, 9,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); ESI-EM (m/z) 429 (MH) ⁺ .

Ejemplo 138

(R/S)-N-(5-(2-metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el procedimiento B de los ejemplos 117 a 118 usando el intermedio 23b y ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 7,87 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,24-2,81 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 442 (MH) $^+$.

15 ENSAYOS BIOLÓGICOS Y UTILIDAD:

De esta manera, la actividad moduladora del canal de CRAC de los compuestos se evaluó midiendo la secreción de IL-2 por linfocitos T estimulados por antígeno *in vitro*. De forma alternativa, dicha actividad también se puede evaluar por procedimientos de ensayo conocidos por un experto en la técnica.

Ensayo *in vitro*

Ejemplo-178

Inhibición de la secreción de IL-2: Se sembraron linfocitos T Jurkat a una densidad de 0,5 a 1 millón de células por pocillo en medio RPMI. Se añadieron los compuestos de prueba de la presente invención y descritos anteriormente a las células a diferentes concentraciones. Esto se siguió de la adición de PHA, un mitógeno de linfocitos T después de 10 minutos. A continuación, se incubaron las células durante de 20 a 24 horas en un incubador de CO_2 a 37 °C. Después de la incubación con los compuestos, se centrifugaron las células, se recogió el sobrenadante y se procesó por ELISA para cuantificar la cantidad de IL-2 secretada. Se usó un kit ELISA comercial (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN, EE. UU.) para estimar las concentraciones de IL-2. La cantidad de IL-2 secretada por las células estimuladas con PHA se consideró como una señal máxima de un 100 % y la disminución en la cantidad de IL-2 secretada por las células tratadas con los compuestos de prueba se expresó como el porcentaje de inhibición de la señal máxima. Se analizaron los datos de respuesta a la dosis usando un ajuste de curva de respuesta a dosis sigmoideal paramétrica (pendiente variable).

En el ensayo de IL-2 anterior, se descubrió que los compuestos de la invención y descritos anteriormente tenían los valores de CI_{50} (nM) mostrados a continuación:

CI_{50} (nM)	Ejemplos
<100 nM	33, 34, 40, 46, 87, 93,
100 nM - 1000 nM	61, 138,

De esta manera, los compuestos de la invención demuestran inhibir la secreción de IL-2.

Ejemplo-179

Inhibición de SOCE: Se sembraron células E6.1 Jurkat a una densidad de $1 - 2 \times 10^5$ células por pocillo en tinte calcio-4 preparado en el HBSS sin calcio (Sigma, EE. UU.). Se añadieron los compuestos de prueba de la presente invención y descritos anteriormente a las células a diferentes concentraciones. Esto se siguió de la adición de tapsigargina (TG), un inhibidor de la SERCA, para vaciar los depósitos de calcio. Se añadió cloruro de calcio a las células después de 10-30 min para inducir el flujo de entrada de calcio y se midió la fluorescencia durante 10 minutos usando el sistema de detección FLIPR-Tetra. También se midió la fluorescencia usando un lector de placas a una excitación de 485 nm y una emisión de 520 nm (Synergy2, Biotek, EE. UU.) después de 30 - 90 minutos de la adición de calcio. La fluorescencia observada en las células tratadas con una solución de tapsigargina y cloruro de calcio se consideró una señal máxima de un 100 % y la señal fluorescente reducida observada en presencia de los compuestos de prueba se expresó como el porcentaje de inhibición de la señal máxima. Se analizaron los datos de respuesta a la dosis usando un ajuste de curva de respuesta a dosis sigmoideal

paramétrica (pendiente variable).

En el ensayo de inhibición de SOCE anterior, los compuestos de la presente invención y descritos anteriormente mostraron actividad frente a SOCE como se da a continuación:

5

CI ₅₀ (nM)	Ejemplos
<1000 nM	41

De esta manera, los compuestos de la invención demuestran tener actividad de modulación del canal de CRAC por inhibición de SOCE.

10 Ejemplo-180

Actividad transcripcional de NFAT: Se transfectaron de manera estable células HEK 293 con un gen indicador NFAT-Luc. Se sembraron 30.000-80.000 células por pocillo. Se añadieron los compuestos de prueba de la presente invención y descritos anteriormente a las células a diferentes concentraciones. Se añadió tapsigargina (TG) después de 10 minutos y se incubaron las células durante 4-8 h. Se midió la actividad transcripcional NFAT usando el reactivo BrightGlo (Promega EE. UU.). La luminiscencia observada en las células tratadas con tapsigargina se consideró una señal máxima de un 100 % y la señal fluorescente reducida observada en presencia de los compuestos de prueba se expresó como el porcentaje de inhibición de la señal máxima. Se analizaron los datos usando un ajuste de curva de respuesta a dosis sigmoidal paramétrica (pendiente variable).

15

20

En el ensayo de actividad transcripcional de NFAT anterior, los compuestos de la presente invención y descritos anteriormente mostraron actividad como se da a continuación:

CI ₅₀ (nM)	Ejemplos
<500 nM	50

25 De esta manera, los compuestos de la invención demuestran inhibir la actividad de transcripción de NFAT.

De esta manera, los ensayos de cribado *in vitro* mostraron que los compuestos de la invención inhiben la actividad del canal de CRAC.

30 Ejemplo-181

Efecto de los compuestos de la presente invención en el modelo DTH (hipersensibilidad de tipo retardado) inducido por ovoalbúmina:

35 Se administraron inyecciones intradérmicas de emulsiones que contenían el adyuvante completo de Freund (FCA), *Mycobacterium tuberculosis* destruido con calor (4 mg/ml) en adyuvante de Freund completo y ovoalbúmina (10 mg/ml) a ratas Lewis hembra (n = 6 cada grupo) el día 0 en la base de la cola. El día 7, se inyectó ovoalbúmina (20 mg/ml) en la oreja derecha de los animales. 24 h después de la inyección de ovoalbúmina, se evaluó la inflamación de la oreja inducida por la exposición antigénica usando calibradores Vernier. Se trató a los animales con vehículo o compuestos de prueba por vía oral una vez al día del día 0 al día 8.

40

Los compuestos de la presente invención mostraron eficacia en la supresión de la inflamación de la oreja en los animales con exposición antigénica.

45 Ejemplo-182

Efecto de los compuestos de la presente invención sobre artritis inducida por colágeno (CIA):

50 A ratas Lewis hembra (n = 6 por grupo) se les administraron inyecciones intradérmicas (en la base de la cola) de emulsiones que contenían colágeno porcino II (2 mg/ml) y adyuvante de Freund incompleto el día 0 y día 7. Se observaron los animales para determinar la progresión de la enfermedad a partir del día 10 en adelante hasta el día 35. La enfermedad se puntuó como: 0 - Normal, 1 - inflamación y eritema limitado solo a uno o dos dígitos, 2 - inflamación y eritema en más de dos dígitos o eritema e inflamación leve que se extiende desde el tobillo hasta los tarsos, 3 - Eritema e inflamación moderada que se extiende desde los tobillos a los metatarsianos, 4 - eritema e inflamación grave que engloba los tobillos pie y dedos y/o anquilosis de la extremidad. Se dosificó a los animales con vehículo o compuestos de prueba por vía oral una vez al día del día 0 al día 35.

55

Se descubrió que los compuestos de la presente invención reducen la artritis en estos animales.

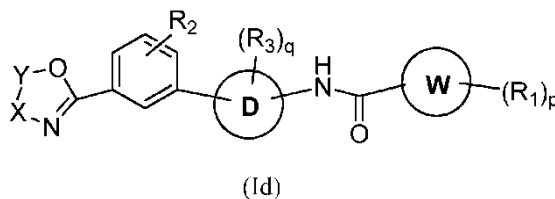
5 Como se menciona anteriormente en el presente documento, el canal de CRAC está implicado en numerosas respuestas biológicas a través de varias rutas de señalización de Ca^{2+} . Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de, aunque no se limita a, afecciones inflamatorias, cáncer, artritis reumatoide, trastornos alérgicos, trastornos inmunitarios, cardiovasculopatías, trombocitopatías y todas las afecciones relacionadas que se pueden beneficiar por las propiedades moduladoras del canal de CRAC de los compuestos descritos en el presente documento.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo seres humanos, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una o muchas enfermedades o trastornos mencionados anteriormente en el presente documento que se pueden beneficiar por las propiedades moduladoras del canal de CRAC de los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos se pueden formular de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica así como por nuevos procedimientos y se pueden administrar al sistema corporal por medio del tubo digestivo así como por medio de otras vías conocidas para un experto en la técnica. De esta manera, la administración de los compuestos de la presente invención por medio de aplicaciones por vía oral, 15 vía parenteral, inhalación y/o tópicas están dentro del alcance de la presente solicitud. Cualquier combinación de un compuesto de la presente invención con excipientes y/u otros agentes terapéuticos conocidos en la técnica para dichas afecciones, enfermedades y/o trastornos también están englobados por la presente invención.

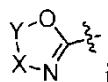
20 Aunque ciertos modos de realización y ejemplos se han descrito en detalle anteriormente, los expertos en la técnica entenderán claramente que son posibles muchas modificaciones en los modos de realización y ejemplos sin apartarse de las enseñanzas de los mismos. Se pretende que todas estas modificaciones estén englobadas en las reivindicaciones a continuación de la invención.

REIVINDICACIONES

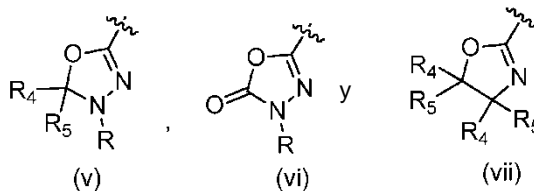
1. Un compuesto de fórmula (Id):



5 en la que el anillo



10 se selecciona de la fórmula (v) a (vii):



15 R se selecciona de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)NR₆R₇, -C(O)OR₆ y -C(O)R₆;

el anillo W se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

20 R₁, que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -S(O)_nR₆, -NR₆S(O)₂R₇, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)OR₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)R₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -C(O)(O)R₆, -C(O)R₆, -OC(O)R₆ y -OC(O)NR₆R₇;

25 R₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, -C(O)OR₆, -NR₆R₇, -C(O)R₆, -NHS(O)₂R₇ y -NHC(O)R₆;

R₃, que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NR₆R₇, -NR₆S(O)₂R₇, -C(O)NR₆R₇ y -C(O)OR₆;

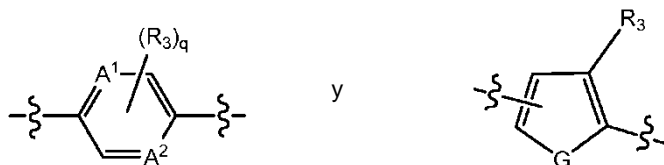
30 R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, -OR₁₀, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)R₆ y -(CR₈R₉)_nC(O)OR₆;

35 siempre que, cuando cualquiera de R₄ o R₅ en Y sea -OR₁₀, entonces R₁₀ no es hidrógeno; o

R₄ y R₅, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido; o

40 uno cualquiera de R₄ y R₅ en X y uno cualquiera de R₄ y R₅ en Y combinados conjuntamente, cuando están unidos a átomos de carbono, pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 4 a 7 miembros a fin de dar un anillo heterocíclico bicíclico;

el anillo D se selecciona de



45

en el que, ambos A^1 y A^2 son C o N;

G se selecciona de NR_{12} y O;

5 R_{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

10 R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; o R_6 y R_7 , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 14 miembros sustituido o no sustituido;

15 R_8 y R_9 , que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo y alcoxi; o R_8 y R_9 , tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros, en el que el anillo cíclico puede ser carbocíclico o heterocíclico;

n es un número entero que varía desde 0 a 2, ambos inclusive;

20 p es un número entero que varía desde 0 a 5, ambos inclusive;

q es un número entero que varía desde 1 a 4, ambos inclusive;

25 en la que alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, dondequiera que aparezcan, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)N^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^y$, $-SR^x$ y $-S(O)_2R^x$; en la que cada aparición de R^x , R^y y R^z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, anillo heterocíclico, anillo heterociclicilalquilo y heteroarilalquilo;

35 en la que alquilo se refiere a un radical hidrocarburo derivado de alcano que incluye solamente átomos de carbono e hidrógeno en la cadena principal, no tiene ninguna insaturación, tiene desde uno a seis átomos de carbono y se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo;

en la que alqueno se refiere a un radical hidrocarburo que contiene desde 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono;

40 en la que alquino se refiere a un radical hidrocarburo que contiene desde 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono;

45 en la que cicloalquilo se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono;

en la que cicloalqueno se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono;

50 en la que arilo se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos;

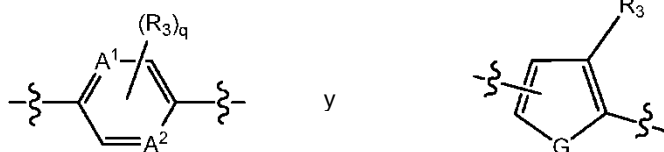
en la que anillo carbocíclico se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico condensado, espirocíclico o policíclico con puentes, saturado o no saturado, de 3 a 10 miembros, que contiene átomos de carbono;

55 en la que anillo heterocíclico o un heterociclilo se refiere a un anillo de 3 a 15 miembros no aromático sustituido o no sustituido que consiste en átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y

60 en la que heteroarilo se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros sustituido o no sustituido, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o estereoisómeros del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo D es



5 en el que, ambos A₁ y A₂ son C o N;

G es NR₁₂; R₃ es como se define en la reivindicación 1;

q es 0, 1 o 2; y

10

R₁₂ se selecciona de hidrógeno y alquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo W se selecciona de arilo, heteroarilo y cicloalquilo.

15

4. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de:

2,6-difluoro-*N*-(2'-metil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

20

N-(5'-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

2,6-difluoro-*N*-(2'-metil-5'-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

25

2-cloro-*N*-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluorobenzamida,

N-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida,

30

2,6-difluoro-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

2-cloro-6-fluoro-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

2-fluoro-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metilbenzamida,

35

4-etil-*N*-(2'-metoxi-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

N-(2'-(difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

40

N-(2'-cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

2,6-difluoro-*N*-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida,

2-cloro-6-fluoro-*N*-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida y

45

N-(2'-etil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

5. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 4 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

55

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, prevención o regulación de enfermedades o trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC).

60

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC) se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos alérgicos, trasplante de órganos, cáncer y trastornos cardiovasculares.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, esclerosis múltiple o psoriasis.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es trastornos alérgicos seleccionados de asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD) o trastornos respiratorios.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan de artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis anquilosante, artropatía psoriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedades intestinales inflamatorias, pancreatitis, neuropatía periférica, esclerosis múltiple (EM) e inflamación asociada con cáncer.

11. Uso de un compuesto de una cualquiera de reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o regulación de enfermedades o trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC).

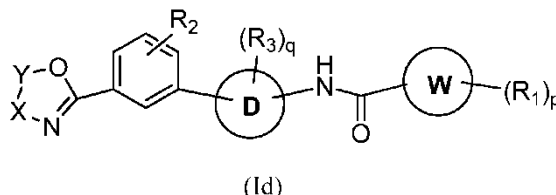
12. El uso de la reivindicación 11, en el que las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación del canal de calcio activado por liberación de calcio (CRAC) se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos alérgicos, trasplante de órganos, cáncer y trastornos cardiovasculares.

13. El uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, esclerosis múltiple o psoriasis.

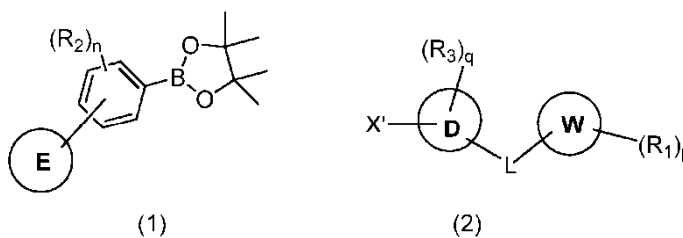
14. El uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad es trastorno alérgico seleccionado de asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD) o trastornos respiratorios.

15. El uso de la reivindicación 12, en el que las enfermedades inflamatorias se seleccionan de artritis reumatoide, artrosis, espondiloartritis anquilosante, artropatía psoriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedades intestinales inflamatorias, pancreatitis, neuropatía periférica, esclerosis múltiple (EM) e inflamación asociada con cáncer.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Id):



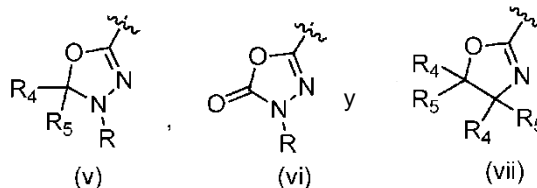
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2)



en la que X' es halo; el anillo E es



que se selecciona de la fórmula (v) a (vii):



L es -NH-C(O)-;

5 R se selecciona de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)NR₆R₇, -C(O)OR₆ y -C(O)R₆;

el anillo W se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo;

10 R₁, que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -S(O)_nR₆, -NR₆S(O)₂R₇, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)OR₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)R₆, -NR₆(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -C(O)(O)R₆, -C(O)R₆, -OC(O)R₆ y -OC(O)NR₆R₇;

15 R₂ se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalcoxi, alquinoxilo, alquinoxilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, -C(O)OR₆, -NR₆R₇, -C(O)R₆, -NHS(O)₂R₇ y -NHC(O)R₆;

R₃, que puede ser igual o diferente en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, -NR₆R₇, -NR₆S(O)₂R₇, -C(O)NR₆R₇ y -C(O)OR₆;

20 R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, OR₁₀, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -(CR₈R₉)_nC(O)NR₆R₇, -C(O)R₆ y -(CR₈R₉)_nC(O)OR₆;

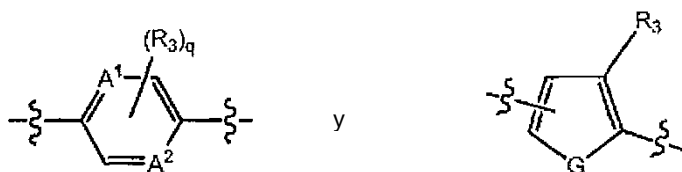
25 cuando cualquiera de R₄ o R₅ en Y sea OR₁₀, entonces R₁₀ no es hidrógeno; o

R₄ y R₅, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido; o

30 uno cualquiera de R₄ y R₅ en X y uno cualquiera de R₄ y R₅ en Y combinados conjuntamente, cuando están unidos a átomos de carbono, pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 4 a 7 miembros a fin de dar un anillo heterocíclico bicíclico;

el anillo D se selecciona de

35



en el que, ambos A₁ y A₂ son C o N;

40 G se selecciona de NR₁₂ y O;

R₁₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

45

R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; o R₆ y R₇, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 14 miembros sustituido o no sustituido;

50 R₈ y R₉, que pueden ser iguales o diferentes en cada aparición, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo y alcoxi; o R₈ y R₉, tomados conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cíclico de 3 a 6 miembros, en el que el anillo cíclico puede ser carbocíclico o heterocíclico;

n es un número entero que varía desde 0 a 2, ambos inclusive;

55

p es un número entero que varía desde 0 a 5, ambos inclusive;

q es un número entero que varía desde 1 a 4, ambos inclusive; y

5 en la que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, heterociclilo y heteroarilo son como se define en la reivindicación 1;

en presencia de un catalizador seleccionado de Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄ o Pd(OAc)₂ o una mezcla de los mismos; un ligando seleccionado de BINAP, xanthophos o trifenilfosfina o una mezcla de los mismos y una base.

10

17. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de:

N-(5-(5-(4-acetil-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida,

15 *N*-(2'-etil-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida,

N-(2'-(difluorometoxi)-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida,

20 *N*-(2'-cloro-5'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida,

4-metil-*N*-(2'-metil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida,

25 *N*-(2'-etil-3'-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida,

N-(5-(5-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida,

N-(5'-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,6-difluorobenzamida,

30 2,6-difluoro-*N*-(5-(2-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida,

N-(5-(5-(4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida,

2,6-difluoro-*N*-(5-(2-metil-5-(5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida,

35

N-(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida,

2-cloro-*N*-(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-6-fluorobenzamida,

40 *N*-(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida,

2,6-difluoro-*N*-(5-(2-metoxi-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida,

2,6-difluoro-*N*-(5-(2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)benzamida,

45

N-(5-(2-(difluorometoxi)-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida,

N-(5-(2-etil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-2,6-difluorobenzamida,

50 *N*-(5-(2-etil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-3,5-difluoroisonicotinamida,

3,5-difluoro-*N*-(5-(2-fluoro-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)isonicotinamida y

(*R/S*)-*N*-(5-(2-metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida

55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.