

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 053**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4178	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/4162	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/416	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/422	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61K 31/4245	(2006.01)		
A61K 31/4192	(2006.01)		
A61K 31/4196	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014 PCT/US2014/010939**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO2014110298**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014 E 14705605 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2943487**

54 Título: **Heteroarilos de 5 miembros y su uso como antivirales**

30 Prioridad:

09.01.2013 US 201361750762 P

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

29.05.2017

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BONDY, STEVEN, S.;
CANNIZZARO, CARINA, E.;
CHOU, CHIEN-HUNG;
LINK, JOHN, O.;
LIU, QUI;
SCHROEDER, SCOTT, D.;
TSE, WINSTON, C. y
ZHANG, JENNIFER, R.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 614 053 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).

Heteroarilos de 5 miembros y su uso como antivirales**Descripción**

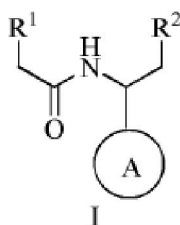
5 ANTECEDENTES

Los virus ARN monocatenario positivo que comprenden la familia de *Retroviridae* incluyen los de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y los géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gamaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus* que provocan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los *Lentivirus*, la infección por VIH-1 en seres humanos conduce a la depleción de los linfocitos T cooperadores y a la disfunción inmunitaria, produciendo inmunodeficiencia y vulnerabilidad frente a infecciones oportunistas. El tratamiento de las infecciones por VIH-1 con tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) ha demostrado ser eficaz para reducir la carga viral y retrasar significativamente la evolución de la enfermedad (Hammer, S.M., *et al.*, JAMA 2008, 300:555-570). Sin embargo, estos tratamientos conducen a la aparición de cepas de VIH resistentes a los tratamientos actuales (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559, Smith, R.J., *et al.*, Science 2010, 327:697-701). En el documento WO2004/050643 se divulgan compuestos útiles para el tratamiento de la infección por VIH. Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las nuevas variantes del VIH farmacorresistentes.

20 RESUMEN

En el presente documento se proporcionan compuestos para el tratamiento de una infección vírica. Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I:

25



30

35 en el que:

A es un N-heteroarilo de 5 miembros, en el que el N-heteroarilo de 5 miembros está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos Z^2 ;

R^1 es un heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico, o heteroarilo tricíclico de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 ;

R^2 es un fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^4 ;

Z^1 está seleccionado de entre alquilo(C_3-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclo y aril alquilo(C_1-C_6)-, en el que cualquier arilo, heteroarilo, heterociclo y aril alquilo(C_1-C_6) de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^{1a} o Z^{1b} y en el que cualquier alquilo(C_3-C_8) de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^{1a} ;

cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre carbociclo(C_3-C_7), halógeno, -CN, -OR_{n1}, -OC(O)R_{p1}, -OC(O)NR_{q1}R_{r1}, -SR_{n1}, -S(O)R_{p1}, -S(O)(O)₂R_{p1}, -S(O)₂NR_{q1}R_{r1}, -NR_{q1}R_{r1}, -NR_{n1}COR_{p1}, -NR_{n1}CO₂R_{p1}, -NR_{n1}CONR_{q1}R_{r1}, -NR_{n1}S(O)₂R_{p1}, -NR_{n1}S(O)₂OR_{p1}, -NR_{n1}S(O)₂NR_{q1}R_{r1}, NO₂, -C(O)R_{n1}, -C(O)OR_{n1} y -C(O)NR_{q1}R_{r1};

cada Z^{1b} está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6) y carbociclo(C_3-C_5) en el que cualquier alquilo(C_1-C_6) y carbociclo(C_3-C_5) de Z^{1b} está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5) halógenos;

cada Z^2 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), halógeno y -Oalquilo (C_1-C_3);

cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), carbociclo(C_3-C_7), halógeno, -CN, -OR_{n2}, -OC(O)R_{p2}, -OC(O)NR_{q2}R_{r2}, -SR_{n2}, -S(O)R_{p2}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R_{p2}, -S(O)₂NR_{q2}R_{r2}, -NR_{q2}R_{r2}, -NR_{n2}COR_{p2}, -NR_{n2}CO₂R_{p2}, -NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}, -NR_{n2}S(O)₂R_{p2}, -NR_{n2}S(O)₂OR_{p2}, -NR_{n2}S(O)₂NR_{q2}R_{r2}, NO₂, -C(O)R_{n2}, -C(O)OR_{n2} y -C(O)NR_{q2}R_{r2}, en el que cualquier carbociclo(C_3-C_7) y alquilo(C_1-C_6) de Z^3 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) halógenos;

cada Z^4 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), halógeno y -OR_{n3}, en el que cualquier alquilo(C_1-C_6) de Z^4 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) halógenos;

cada R_{n1} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C_1-C_6), alquenoilo(C_2-C_6), alquinoilo(C_2-C_6) y carbociclo(C_3-C_7);

65

- cada R_{p1} está seleccionado independientemente de entre alquilo(C₁-C₆), alquenido(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) y carbociclo(C₃-C₇);
 cada uno de R_{q1} y R_{r1} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C₁-C₆), alquenido(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) y carbociclo(C₃-C₇), o R_{q1} y R_{r1} forman, junto con el nitrógeno al que están fijados, un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros;
- 5 cada R_{n2} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C₁-C₆), alquenido(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) y carbociclo(C₃-C₇);
 cada R_{p2} está seleccionado independientemente de entre alquilo(C₁-C₆), alquenido(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) y carbociclo(C₃-C₇);
- 10 cada uno de R_{q2} y R_{r2} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C₁-C₆), alquenido(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆) y carbociclo(C₃-C₇), o R_{q2} y R_{r2} forman, junto con el nitrógeno al que están fijados, un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros; y
 cada R_{n3} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃) y carbociclo(C₃-C₇);
- 15 o una sal del mismo;
 siempre que el compuesto no sea 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(2-fenil-1-(4-feniloxazol-2-il)etil)acetamida. En determinadas formas de realización, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 Una forma de realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un método para tratar una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 25 Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un método para inhibir la proliferación del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o del ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 30 Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 35 Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos para utilizarse en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 40 Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en un tratamiento médico (por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) o la proliferación del VIH o del SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o del ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano)).
- 45 Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) o la proliferación del VIH o del SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o del ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 50 Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la proliferación de un virus *Retroviridae*, un VIH o el SIDA o para utilizarse en el tratamiento terapéutico para retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o del ARC.
- 55 Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección por VIH).
- 60 Una forma de realización proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección por VIH) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 65

Una forma de realización proporciona procedimientos y productos intermedios divulgados en el presente documento que son útiles para preparar los compuestos de fórmula I o sales de los mismos. En determinadas formas de realización, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización, objetos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las formas de realización que se presentan a continuación, y en parte resultarán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse con la práctica, de la invención reivindicada. Estos objetos y ventajas se llevarán a cabo y se lograrán mediante los procesos y las composiciones particularmente señaladas en la descripción escrita y en las reivindicaciones del presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Aunque la presente invención puede materializarse en diversas formas, la descripción que se presenta más adelante de varias formas de realización se hace con la comprensión de que la presente divulgación debe considerarse una ejemplificación de la materia objeto reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las formas de realización específicas ilustradas. Los encabezamientos utilizados a lo largo de la presente divulgación se proporcionan sólo por comodidad y no debe interpretarse que limitan en modo alguno las reivindicaciones. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier encabezamiento pueden combinarse con las formas de realización ilustradas bajo cualquier otro encabezamiento.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y expresiones, tal como se utilizan en el presente documento, pretenden tener los siguientes significados:

Quando en el presente documento se utilizan nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto del nombre comercial y el(los) principio(s) activo(s) del producto del nombre comercial.

"Alquilo" es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo(C₁-C₈)) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo(C₁-C₆)) o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados Incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (\underline{n} -Pr, \underline{n} -propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (\underline{n} -Bu, \underline{n} -butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (\underline{s} -Bu, \underline{s} -butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (\underline{n} -pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

"Alquenilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo, un doble enlace sp² carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

"Alquinilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

El término "halo" o "halógeno" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que cada uno de uno o varios átomos de hidrógeno está sustituido por un sustituyente halo. Por ejemplo, un haloalquilo(C₁-C₆) es un alquilo(C₁-C₆) en el que uno o varios de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un sustituyente halo. Un intervalo de este tipo incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo para completar la halogenación del grupo alquilo.

El término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de todo carbonos único o un sistema anular de todo carbonos condensado múltiple en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye sistemas anulares condensados

múltiples (por ejemplo, sistemas anulares que comprenden 2, 3 ó 4 anillos) que tienen aproximadamente de 9 a 20 átomos de carbono en los que al menos un anillo es aromático y en los que los demás anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclos). Tales sistemas anulares condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos oxo en cualquier porción del carbociclo del sistema anular condensado múltiple. Los anillos del sistema anular condensado múltiple pueden estar conectados entre sí a través de enlaces condensados, espiro y con puentes cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que el punto de fijación de un sistema anular condensado múltiple, tal como se ha definido anteriormente, puede estar en cualquier posición del sistema anular, incluida una porción aromática o carbocíclica del anillo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antraceno, y similares.

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está sustituido con un radical arilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto aril-alquilo-). El grupo alquilo del "arilalquilo" puede tener de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, aril alquilo(C₁-C₆)). Los grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, y similares.

El término "heteroarilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo aromático único que tiene al menos un átomo distinto del carbono en el anillo, en el que el átomo está seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas anulares condensados múltiples que tienen al menos uno de tales anillos aromáticos, sistemas anulares condensados múltiples que se describen adicionalmente más adelante. Por lo tanto, el término incluye anillos aromáticos únicos de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye sistemas anulares condensados múltiples (por ejemplo, sistemas anulares que comprenden 2, 3 ó 4 anillos) en los que un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, puede estar condensado con uno o varios anillos seleccionados de entre heteroarilos (para formar por ejemplo un naftiridinilo tal como 1,8-naftiridinilo), heterociclos (para formar por ejemplo un 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo tal como 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar por ejemplo indazolilo) para formar el sistema anular condensado múltiple. Por lo tanto, un heteroarilo (un anillo aromático único o sistema anular condensado múltiple) tiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono y aproximadamente 1-6 heteroátomos dentro del anillo heteroarílico. Tales sistemas anulares condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) grupos oxo en las porciones carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema anular condensado múltiple pueden estar conectados entre sí a través de enlaces condensados, espiro y con puentes cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema anular condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden uno con respecto al otro. También debe entenderse que el punto de fijación de un sistema anular condensado múltiple (tal como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema anular condensado múltiple, incluida una porción heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema anular condensado múltiple y en cualquier átomo adecuado del sistema anular condensado múltiple, incluido un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los heteroarilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, triazolilo, isoxazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo y pirrolo[3,2-b]piridinilo.

El término "N-heteroarilo" se refiere a un heteroarilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno dentro del sistema anular.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un único anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo distinto del carbono en el anillo, en el que el átomo está seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas anulares condensados múltiples que tienen al menos uno de tales anillos saturados o parcialmente insaturados, sistemas anulares condensados múltiples que se describen adicionalmente más adelante. Por lo tanto, el término incluye anillos saturados o parcialmente insaturados únicos (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, tetrahidrofuranilo o piperidinilo. El término "heterociclo" también incluye sistemas anulares condensados múltiples (por ejemplo, sistemas anulares que comprenden 2, 3 ó 4 anillos) en los que un único anillo heterociclo (tal como se ha definido anteriormente) puede estar condensado con uno o varios grupos seleccionados de entre heterociclos (para formar por ejemplo un decahidronaftiridinilo), carbociclos (para formar por ejemplo un decahidroquinolilo) y arilos para formar el sistema anular condensado múltiple. Por lo tanto, un heterociclo (un anillo saturado único o parcialmente insaturado único o sistema anular condensado múltiple) tiene aproximadamente 2-20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos dentro del anillo heterociclo. Tales sistemas anulares condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios (por ejemplo, 1,

2, 3 ó 4) grupos oxo en las porciones carbociclo o heterociclo del anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema anular condensado múltiple pueden estar conectados entre sí a través de enlaces condensados, espiro y con puentes cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema anular condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden uno con respecto al otro. También debe entenderse que el punto de fijación de un sistema anular condensado múltiple (como se ha definido anteriormente para un heterociclo) puede estar en cualquier posición del sistema anular condensado múltiple, incluida una porción heterociclo, arilo y carbociclo del anillo. También debe entenderse que el punto de fijación para un heterociclo o sistema anular condensado múltiple heterociclo puede estar en cualquier átomo adecuado del heterociclo o sistema anular condensado múltiple heterociclo, incluido un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). Los heterociclos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo.

El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo de todo carbonos saturado único (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado único (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono (es decir carbociclo(C₃-C₇)). El término "carbociclo" o "carbociclilo" también incluye sistemas anulares de todo carbonos condensados, saturados y parcialmente insaturados múltiples (por ejemplo, sistemas anulares que comprenden 2, 3 ó 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, el carbociclo incluye carbociclos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente de 6 a 12 átomos de carbono tales como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos policíclicos (por ejemplo carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono). Los anillos del sistema anular condensado múltiple pueden estar conectados entre sí a través de enlaces condensados, espiro y con puentes cuando los requisitos de valencia lo permitan. Por ejemplo, los carbociclos multicíclicos pueden estar conectados entre sí a través de un solo átomo de carbono para formar una conexión espiro (por ejemplo espiropentano, espiro[4,5]decano, etc.), a través de dos átomos de carbono adyacentes para formar una conexión condensada (por ejemplo, carbociclos tales como decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano) o a través de dos átomos de carbono no adyacentes para formar una conexión con puentes (por ejemplo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano, etc.). El "carbociclo" o "carbociclilo" también puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos oxo. Los ejemplos no limitativos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula I deben seleccionarse con el fin de proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de fórmula I que tienen tal estabilidad pertenecen al alcance de la presente invención.

El modificador "aproximadamente" utilizado en relación con una cantidad incluye el valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). El término "aproximadamente" también puede estar representado simbólicamente por "~" en el contexto de una medición química (por ejemplo, ~ 50 mg o pH ~ 7).

El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se refiera a una enfermedad o afección, incluye evitar que se produzca la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o varios síntomas de la enfermedad o afección.

50 Estereoisómeros

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento siguen generalmente el S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y el Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición con la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su pareja imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o los grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen por lo general propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse con procedimientos analíticos de alta resolución tales como la electroforesis y la cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales. Por lo tanto, tales compuestos incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera de o en todos los átomos quirales asimétricos. Por lo tanto, tales composiciones incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, las composiciones divulgadas en el presente documento incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera de o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, pertenecen todas al alcance de la invención. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros a través de técnicas conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguido de la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. El isómero óptico deseado también puede sintetizarse por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Debe entenderse que para los compuestos divulgados en el presente documento cuando un enlace se dibuja de manera no estereoquímica (por ejemplo, plano), el átomo al que está fijado el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También debe entenderse que cuando un enlace se dibuja de manera estereoquímica (por ejemplo, en negrita, cuña en negrita, discontinuo o cuña discontinua) el átomo al que está fijado el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica que se muestra a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, en una forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es superior a un 50% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es al menos un 80% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es al menos un 90% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es al menos un 98% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es superior a un 50% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es al menos un 80% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es al menos un 90% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es al menos un 98% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en el presente documento es al menos un 99% de un solo diastereómero.

Por consiguiente, en una forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es superior a un 50% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es al menos un 80% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es al menos un 90% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es al menos un 98% de un solo enantiómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es superior a un 50% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es al menos un 80% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es al menos un 90% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es al menos un 98% de un solo diastereómero. En otra forma de realización, una composición divulgada en el presente documento es al menos un 99% de un solo diastereómero.

Tautómeros

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden existir como isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque sólo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros ene-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol, y todas sus posibles formas tautoméricas pertenecen al alcance de la invención.

Grupos protectores

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o modifica las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en conjunto. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan con frecuencia para enmascarar la reactividad de determinados grupos funcionales, para fomentar la eficacia de las reacciones

químicas deseadas, por ejemplo, crear y romper enlaces químicos de manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto modifica otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilia (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los propios productos intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Sales e hidratos

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en el que X es alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en el que cada X está seleccionado independientemente de entre H o un grupo alquilo C_1-C_4).

Una sal farmacéuticamente aceptable puede referirse a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posea) la actividad farmacológica deseada del precursor. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en el que X es alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, benzoico, canforsulfónico, cítrico, glucoheptónico, glucónico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, succínico, 2-naftalenosulfónico, oleico, palmítico, propiónico, esteárico y trimetilacético; ácidos sulfónicos orgánicos tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en el que X está seleccionado independientemente de entre H o un grupo alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el precursor es sustituido por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternario. Pueden encontrarse listas representativas no limitativas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge *et al.*, J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), en la pág. 732, Tabla 38-5, ambos incorporados por referencia en el presente documento.

Para su uso terapéutico, las sales de los principios activos de los compuestos divulgados en el presente documento serán por lo general farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto divulgado en el presente documento. Todas las sales, se deriven o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, pertenecen al alcance de la presente invención.

Las sales metálicas se preparan por lo general haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto divulgado en el presente documento. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ y K^+ . Puede hacerse precipitar una sal metálica menos soluble a partir de la solución de una sal más soluble añadiendo el compuesto metálico adecuado.

Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácido de determinados ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, tales como aminas. Por último, debe entenderse que las composiciones del presente documento comprenden los compuestos divulgados en el presente documento en su forma no ionizada, así como en su forma zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

Con frecuencia las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o varias moléculas de un compuesto de la invención con una o varias moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como hidrato, incluido un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de

la invención puede ser un verdadero solvato, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener el agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

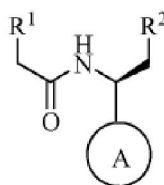
Isótopos

5 Un experto en la materia entiende que la presente invención también incluye cualquier compuesto reivindicado que pueda estar enriquecido en cualquiera o en todos los átomos por encima de las relaciones isotópicas naturales con uno o varios isótopos tales como, pero no limitados a, el deuterio (^2H o D). Como ejemplo no limitativo, un grupo $-\text{CH}_3$ puede estar sustituido con $-\text{CD}_3$.

10 Los valores específicos que aparecen más adelante para los radicales, sustituyentes e intervalos son sólo ilustrativos; no excluyen otros valores definidos ni otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

15 Compuestos de fórmula I

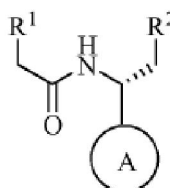
Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ia:



Ia

30 o una sal de los mismos. En determinadas formas de realización, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ib:



Ib

45 o una sal de los mismos. En determinadas formas de realización, una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

50 Un valor específico para A está seleccionado de entre imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo, en el que cada uno del imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos Z^2 .

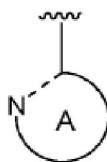
55 Un valor específico para A está seleccionado de entre imidazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, imidazol-4-ilo y oxazol-4-ilo, en el que cada uno del imidazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, imidazol-4-ilo y oxazol-4-ilo está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos Z^2 .

60 Un valor específico para A está seleccionado de entre imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo e isoxazolilo, en el que cada uno del imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo e isoxazolilo está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos Z^2 .

65 Un valor específico para A está seleccionado de entre imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo e imidazol-4-ilo, en el que cada uno del imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo e imidazol-4-ilo está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos Z^2 .

Un valor específico para el N-heteroarilo de 5 miembros A es:

5



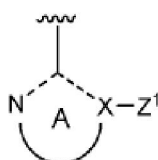
10

en el que el enlace discontinuo es un enlace sencillo o doble de manera que el anillo A es aromático, y A está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos Z^2 .

15

Un valor específico para el N-heteroarilo de 5 miembros A es:

20



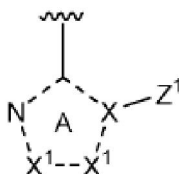
25

en el que los enlaces discontinuos son enlaces sencillos o dobles de manera que el anillo A es aromático, X es N o C, y A está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos Z^2 .

30

Un valor específico para el N-heteroarilo de 5 miembros A es:

35



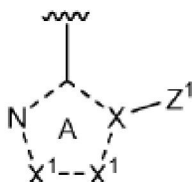
40

45

en el que X es N o C, cada X^1 está seleccionado independientemente de entre N, NZ^{2a} , O, S y CZ^{2a} , los enlaces discontinuos están seleccionados de entre enlaces sencillos y dobles de manera que el anillo A es aromático, y Z^{2a} está seleccionado de entre H y Z^2 .

Un valor específico para el N-heteroarilo de 5 miembros A es:

50



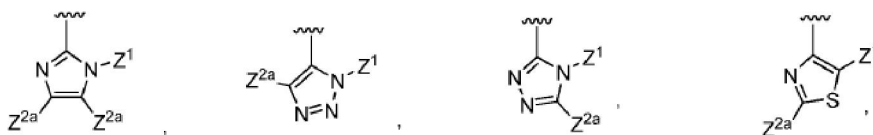
55

60

en el que X es N o C, cada X^1 está seleccionado independientemente de entre N, NZ^{2a} , O, S y CZ^{2a} , los enlaces discontinuos están seleccionados de entre enlaces sencillos y dobles de manera que el anillo A es aromático, y Z^{2a} está seleccionado de entre H y Z^2 , siempre que al menos un grupo X^1 sea distinto de O o S.

Un valor específico para A está seleccionado de entre:

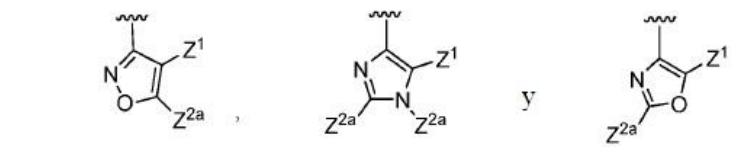
65



5



10



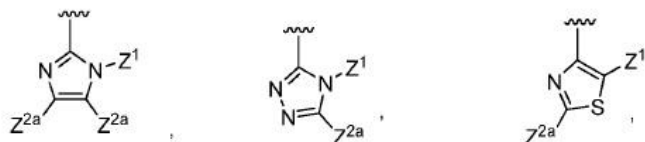
15

20

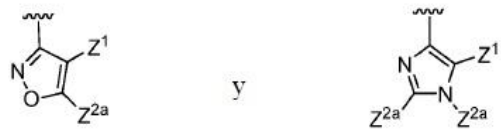
en el que cada Z^{2a} está seleccionado independientemente de entre Z² y H.

Un valor específico para A está seleccionado de entre

25



30



35

40

en el que cada Z^{2a} está seleccionado independientemente de entre Z² y H.

Un valor específico para cada Z¹ está seleccionado independientemente de entre alquilo(C₃-C₈), arilo, heteroarilo y aril alquilo(C₁-C₆)-, en el que cualquier arilo, heteroarilo y aril alquilo(C₁-C₆) de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^{1a} o Z^{1b}, y en el que cualquier alquilo(C₃-C₈) de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^{1a}.

45

Un valor específico para cada Z¹ está seleccionado independientemente de entre alquilo(C₃-C₈), arilo y aril alquilo(C₁-C₆)-, en el que cualquier arilo y aril alquilo(C₁-C₆) de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^{1a} o Z^{1b}, y en el que cualquier alquilo(C₃-C₈) de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^{1a}.

50

Un valor específico para Z¹ está seleccionado independientemente de entre fenilo y bencilo, en el que cualquier fenilo y bencilo de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^{1a} o Z^{1b}.

55

Un valor específico para cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre halógeno y -OR_{n1}.

Un valor específico para Z^{1b} es alquilo(C₁-C₆).

60

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre halógeno y -OR_{n1} y cada Z^{1b} es alquilo(C₁-C₆).

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre halógeno y -OR_{n1}, Z^{1b} es alquilo(C₁-C₆), y en los que R_{n1} es alquilo(C₁-C₆).

65

Un valor específico para R_{n1} es alquilo(C₁-C₆).

Un valor específico para R_{n1} es metilo.

Un valor específico para cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre cloro y metoxi, y cada Z^{1b} es metilo.

5

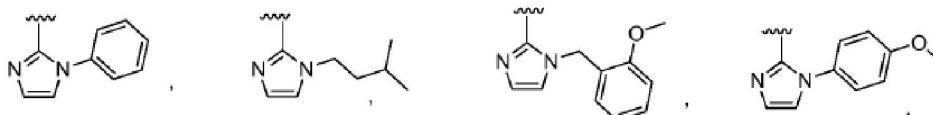
Un valor específico para cada Z^2 está seleccionado independientemente de alquilo (C_1-C_3).

Un valor específico para Z^2 es metilo.

10

Un valor específico para A está seleccionado de entre

15

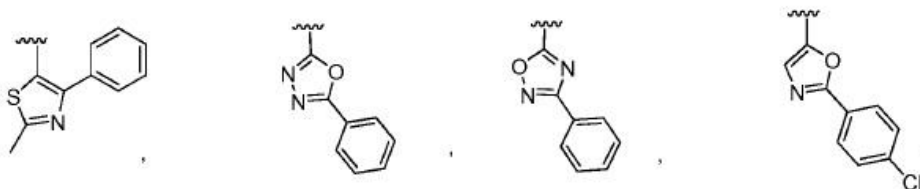


20



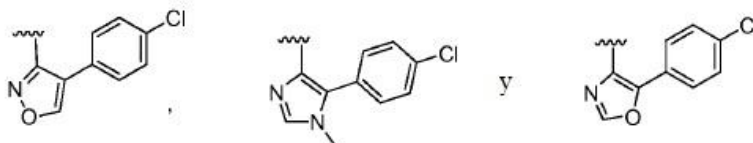
25

30



35

40



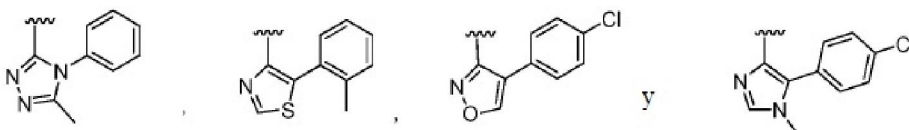
Un valor específico para A está seleccionado de entre

45

50



55



60

Un valor específico para R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier fenilo o heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^4 .

Un valor específico para R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^4 .

65

Un valor específico para cada Z^4 es halógeno.

Un valor específico para Z^4 es fluoro.

Un valor específico para R^2 es 3,5-difluorofenilo.

5 Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

10 Un valor específico para R^1 es un heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

15 Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico, en el que un anillo del heteroarilo bicíclico es un anillo parcialmente insaturado, y en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que un anillo del heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico es un anillo parcialmente insaturado, y en el que el heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

20 Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico es un anillo de 5 miembros condensado con un anillo de 6 miembros, en el que el anillo de 5 miembros condensado con un anillo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

25 Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico es un anillo aromático de 5 miembros condensado con un anillo de 6 miembros, en el que el anillo de 5 miembros condensado con un anillo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

30 Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 4 a 12 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, y en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 .

35 Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que el heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico tiene de 4 a 12 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del anillo heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, y en el que el heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 .

40 Un valor específico para R^1 es un heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que el heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico tiene 4-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema anular, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^4 .

45 Un valor específico para R^1 es un heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que el heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico tiene 6-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema anular, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

50 Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 4 a 10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, y en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 .

Un valor específico para R^1 es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 6 a 9 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, y en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 .

55 Un valor específico para R^1 está seleccionado de entre indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, benzo[d]imidazolilo y pirrolo[3,2-b]piridinilo, en el que cualquier indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazol, benzo[d]imidazolilo y pirrolo[3,2-b]piridinilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

60 Un valor específico para R^1 está seleccionado de entre indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, 3b,4,4a,5-tetrahidro-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol y 1,4,5,6,6a-hexahidrociclopropa[g]indazol en el que cualquier indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, 3b,4,4a,5-tetrahidro-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol y 1,4,5,6,6a-hexahidrociclopropa[g]indazol de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

65

Un valor específico para R^1 está seleccionado de entre indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, benzo[d]imidazol-1-ilo y 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilo, en el que cualquier indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, benzo[d]imidazol-1-ilo y 1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-ilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

Un valor específico para R^1 está seleccionado de entre indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, benzo[d]imidazol-1-ilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopro[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopro[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo en el que cualquier indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, benzo[d]imidazol-1-ilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopro[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopro[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z^3 .

Un valor específico para cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), halógeno y OR_{n2} , en el que cualquier alquilo(C_1-C_6) de Z^3 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) halógenos.

Un valor específico para cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), halógeno, -CN y OR_{n2} , en el que cualquier alquilo(C_1-C_6) de Z^3 está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) halógenos.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), halógeno y OR_{n2} , en los que cualquier alquilo(C_1-C_6) de Z^3 está opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos y en los que R_{n2} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), halógeno, -CN y OR_{n2} , en los que cualquier alquilo(C_1-C_6) de Z^3 está opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos y en los que R_{n2} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

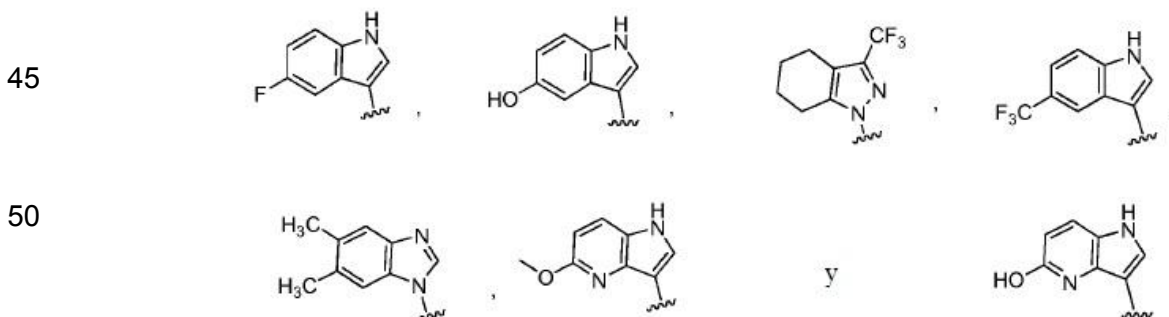
Un valor específico para R_{n2} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6).

Un valor específico para R_{n2} es hidrógeno o metilo.

Un valor específico para cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metilo y metoxi.

Un valor específico para cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metilo, -CN y metoxi.

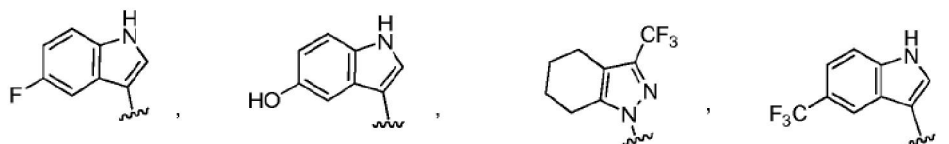
Un valor específico para R^1 está seleccionado de entre:



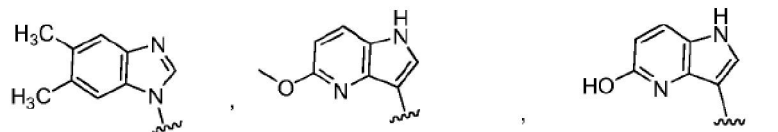
Un valor específico para R^1 está seleccionado de entre:

60

65



5



10

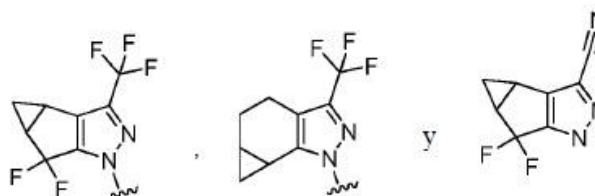
15



20

Un valor específico para R¹ está seleccionado de entre:

25



30

35

Un valor específico para R¹ es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 2 a 14 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z³.

40

Un valor específico para R¹ es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 4 a 12 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z³.

45

Un valor específico para R¹ es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 4 a 10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z³.

50

Un valor específico para R¹ es heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 4 a 8 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) grupos Z³.

Un valor específico para R¹ es un valor para R¹ como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos tal como se describe en el presente documento más adelante.

55

Un valor específico para R² es un valor para R² tal como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos tal como se describe en el presente documento más adelante.

Un valor específico para A es un valor para A como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos tal como se describe en el presente documento más adelante.

60

Una forma de realización proporciona un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos tal como se describe en el presente documento más adelante.

65

Una forma de realización proporciona un isómero (por ejemplo, un estereoisómero tal como un enantiómero o diastereómero) de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos tal como se describe en el presente documento más adelante.

Una forma de realización proporciona una mezcla racémica de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos tal como se describe en el presente documento más adelante.

5 En una forma de realización, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico.

En una forma de realización, un heteroarilo es un heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico.

10 En una forma de realización, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o heteroarilo bicíclico.

En una forma de realización, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico.

En una forma de realización, un heteroarilo es un heteroarilo bicíclico.

15 En una forma de realización, un heteroarilo es un heteroarilo tricíclico.

En una forma de realización, un heterociclo es un heterociclo monocíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico.

20 En una forma de realización, un heterociclo es un heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico.

En una forma de realización, un heterociclo es un heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico.

25 En una forma de realización, un heterociclo es un heterociclo monocíclico.

En una forma de realización, un heteroarilo es un heterociclo bicíclico.

En una forma de realización, un heteroarilo es un heterociclo tricíclico.

30 En una forma de realización, un heteroarilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

En una forma de realización, un heteroarilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

35 En una forma de realización, un heteroarilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

40 En una forma de realización, un heteroarilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

En una forma de realización, un heteroarilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

45 En una forma de realización, un heterociclo tiene de 2 a 14 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

En una forma de realización, un heterociclo incluye de 2 a 12 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

50 En una forma de realización, un heterociclo incluye de 2 a 10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

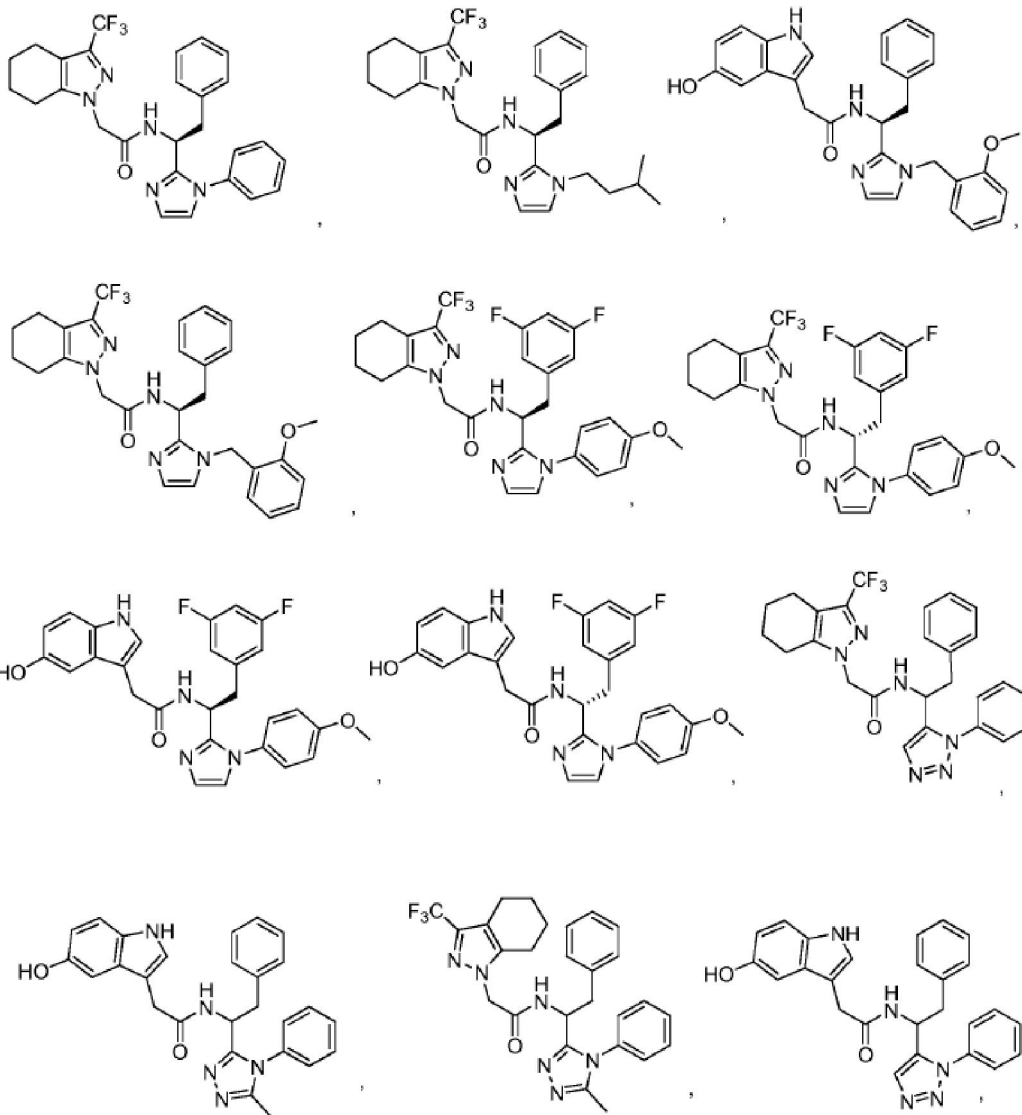
En una forma de realización, un heterociclo incluye de 2 a 8 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

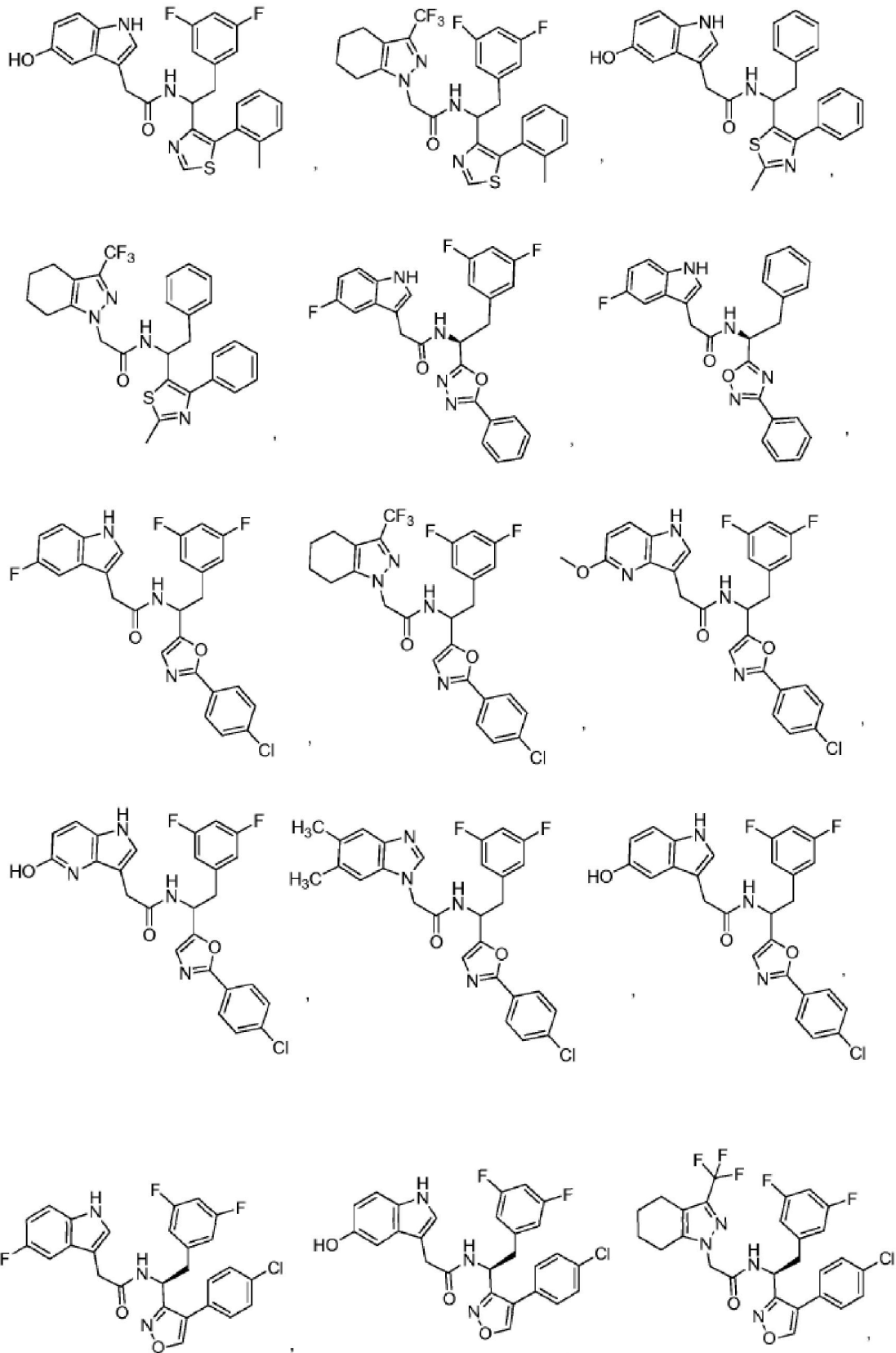
55 En una forma de realización, un heterociclo incluye de 2 a 6 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

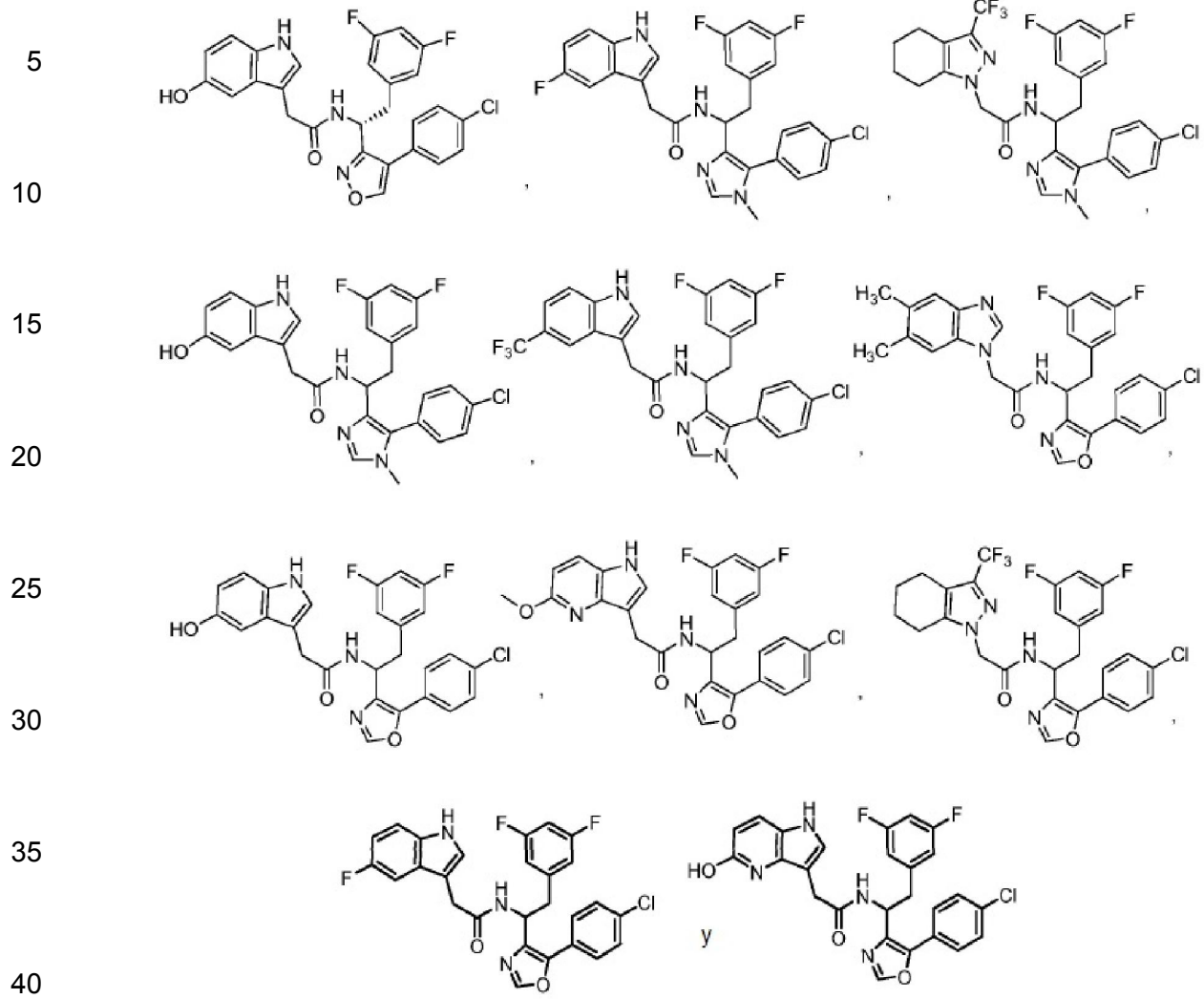
En una forma de realización, un heterociclo incluye de 2 a 6 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular.

60 Una forma de realización proporciona un compuesto seleccionado de entre:

65

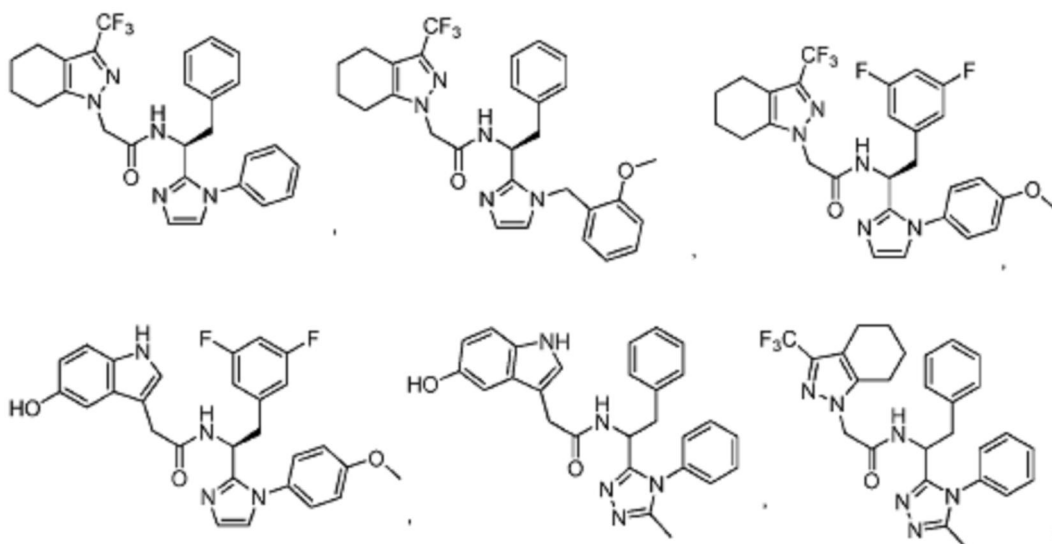




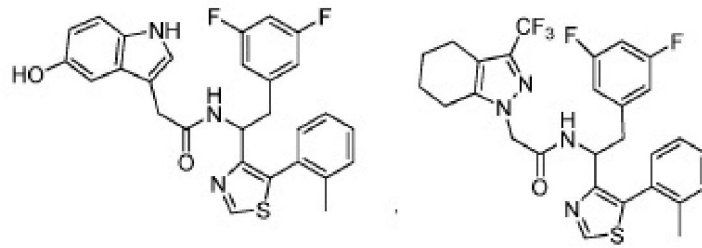


y sales del mismo.

45 Una forma de realización proporciona un compuesto seleccionado de entre:

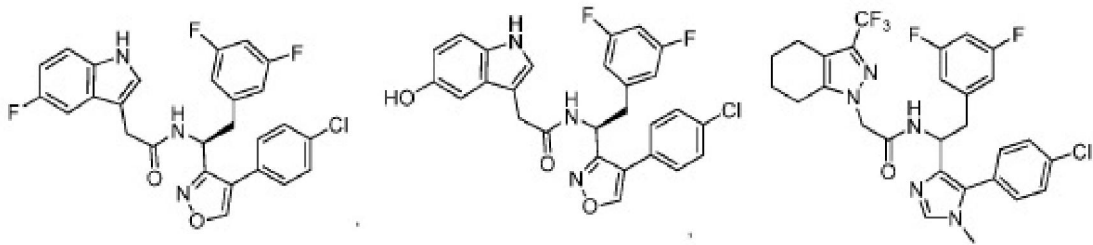


5



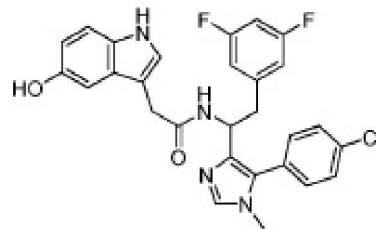
10

15



20

25



30

35 y sales del mismo.

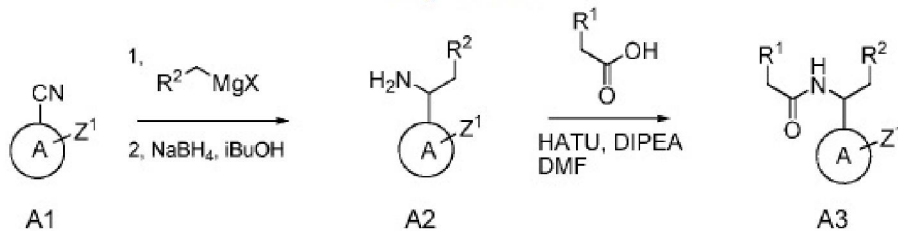
Procedimientos generales de síntesis

Los Esquemas 1, 2 y 3 describen métodos que pueden utilizarse para preparar los compuestos de fórmula I.

40

Esquema 1

45



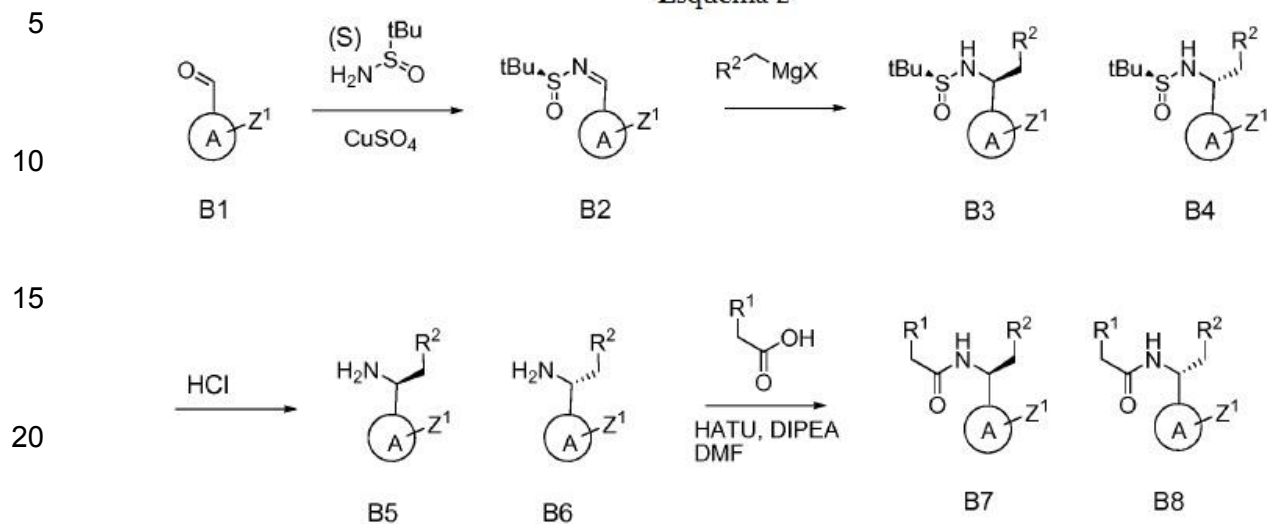
50

El Esquema 1 describe una ruta general de síntesis que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula I. Puede hacerse reaccionar un heteroaril-nitrilo adecuadamente sustituido con un reactivo de Grignard seguido de reducción para proporcionar los compuestos de fórmula A2. La amina puede acoplarse a diversos derivados del ácido carboxílico para proporcionar los compuestos de fórmula A3.

60

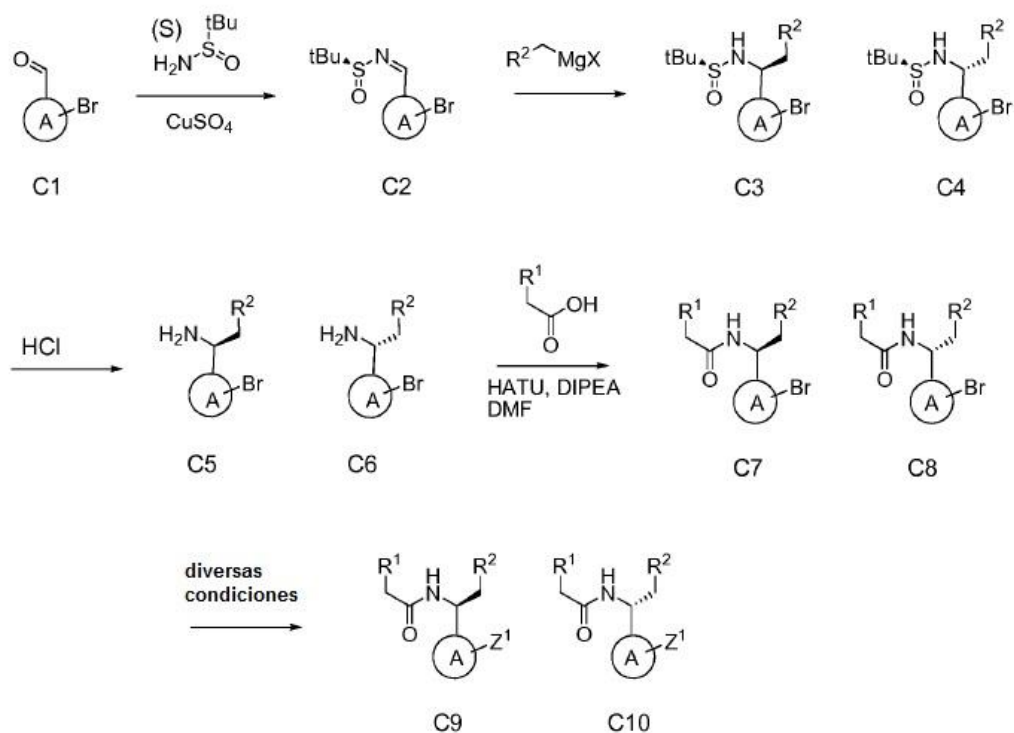
65

Esquema 2



El Esquema 2 describe una ruta estereoselectiva general que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula I. Los heteroaryl-aldehídos de fórmula B1 pueden condensarse con un auxiliar quiral para proporcionar una adición estereoselectiva de un reactivo nucleófilo. En el Esquema 2 se representa la condensación de un aldehído heterocíclico apropiadamente sustituido B1 con una sulfonamida de terc-butano y la adición de un reactivo de Grignard para proporcionar una mezcla de B3 y B4 enriquecida en B3. Esta mezcla puede separarse mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar diastereómeros puros. La eliminación del auxiliar proporciona las aminas B5 y B6 que pueden acoplarse a diversos ácidos carboxílicos para proporcionar los compuestos de fórmula B7 y B8.

Esquema 3



El Esquema 3 describe una ruta estereoselectiva general que puede utilizarse para preparar los compuestos de fórmula I. Los heteroaril-aldehídos de fórmula B1 pueden condensarse con un auxiliar quiral para proporcionar una adición estereoselectiva de un reactivo nucleófilo. En el Esquema 3 se representa la condensación de un aldehído heterocíclico sustituido con bromo C1 con sulfina de (S) terc-butano y la adición de un reactivo de Grignard para proporcionar una mezcla de C3 y C4 enriquecida en C3. Esta mezcla puede separarse mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar diastereómeros puros. La eliminación del auxiliar proporciona las aminas C5 y C6 que pueden acoplarse a diversos ácidos carboxílicos para proporcionar los compuestos heteroarílicos de fórmula C7 y C8. La diversificación de C7 y C8 puede lograrse mediante diversos métodos, incluidas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales tales como los acoplamientos de Suzuki y los acoplamientos de Sonogashira.

Terapia de combinación

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH para utilizarse en un método para tratar una infección por VIH.

En una forma de realización, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios agentes terapéuticos adicionales para utilizarse en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o que corre el riesgo de tener la infección.

En una forma de realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto divulgado en el presente documento puede ser cualquier agente contra el VIH.

En una forma de realización, se proporcionan agentes farmacéuticos de combinación que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o varios agentes terapéuticos adicionales.

Una forma de realización proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agente contra el VIH. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional está seleccionado del grupo que consiste en compuestos que inhiben la proteasa del VIH (inhibidores de la proteasa del VIH), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (por ejemplo, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la fijación de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos de rotura de la cápside tales como los divulgados en el documento US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), y WO 2013/006792 (Pharma Resources), potenciadores farmacocinéticos, y otro fármaco para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

En formas de realización adicionales, el agente terapéutico adicional está seleccionado de entre uno o varios de:

(1) inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;

(2) inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirina, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirina (UK-453061), RDEA806, KM023 y MK-1439;

(3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003);

(4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato (Gilead Sciences), tenofovir alafenamida (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxilo, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix);

5
 (5) inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilico del ácido cafeico, derivados del éster fenilico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir y GSK-744;

10
 (6) inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico, o alostérico, del VIH (NCINI) incluidos, pero no limitados a, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, los compuestos divulgados en los documentos WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento;

15
 (7) inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtida, FB006M, y TRI-1144;

20
 (8) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

25
 (9) el inhibidor de la entrada SP01A;

(10) el inhibidor de la gp120 BMS-488043;

(11) el inhibidor de la G6PD y NADH-oxidasa Immunitin;

30
 (12) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004;

35
 (13) inhibidores de la fijación de CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS-663068);

(14) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y SPI-452; y

40
 (15) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040).

45
 En determinadas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En determinadas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En formas de realización adicionales, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Las dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una forma de realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, y un potenciador farmacocinético.

60
 En algunas formas de realización, uno o varios de los compuestos divulgados en el presente documento se combinan con uno o varios de otros agentes terapéuticos activos en una forma farmacéutica unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como una

pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

5 En algunas formas de realización, uno o varios de los compuestos divulgados en el presente documento se
coadministran con uno o varios de otros agentes terapéuticos activos. La coadministración de un compuesto
divulgado en el presente documento con uno o varios de otros agentes terapéuticos activos se refiere en general a la
administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o varios de
10 otros agentes terapéuticos activos, de manera que haya en el cuerpo del paciente cantidades terapéuticamente
eficaces tanto de un compuesto divulgado en el presente documento como de uno o varios de otros agentes
terapéuticos activos.

15 En otra forma de realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto divulgado en el presente
documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente
eficaz de uno o varios agentes terapéuticos adicionales tales como los divulgados anteriormente para utilizarse en
un método para tratar una infección por VIH.

Formulaciones farmacéuticas

20 Los compuestos divulgados en el presente documento se formulan con vehículos convencionales (por
ejemplo, un ingrediente inactivo o material excipiente) que se seleccionarán según la práctica habitual. Los
comprimidos contendrán excipientes, incluidos deslizantes, cargas, aglutinantes, y similares. Las formulaciones
acuosas se preparan en forma estéril, y cuando estén concebidas para una administración que no sea la
administración oral serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes
25 tales como los que figuran en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido
ascórbico y otros antioxidantes, quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina,
hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico, y similares. Una forma de realización proporciona la
formulación como una forma farmacéutica sólida que incluye una forma farmacéutica oral sólida. El pH de las
formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero por lo común es de aproximadamente 7 a
30 10.

Aunque es posible administrar los principios activos en solitario, puede resultar preferente presentarlos
como formulaciones farmacéuticas (composiciones). Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso
humano, de la invención comprenden al menos un principio activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno
o varios vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo (o vehículos) debe ser
35 "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo
para el receptor del mismo.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriormente indicadas.
Las formulaciones pueden presentarse de manera práctica en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse
40 mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se
encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales
métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con los ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo,
excipientes farmacéuticos, etc.) que constituyen uno o varios ingredientes accesorios. En general, las formulaciones
se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o con vehículos sólidos
45 finamente divididos, o ambos, y a continuación, en caso necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse
como unidades discretas, incluidas pero no limitadas a cápsulas, obleas o comprimidos cada uno con una cantidad
predeterminada del principio activo.

50 Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden uno o varios compuestos
divulgados en el presente documento junto con uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y
opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden
estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se utilizan para uso oral por
ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos
55 dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral
pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica de fabricación de composiciones farmacéuticas y
tales composiciones pueden contener uno o varios agentes, incluidos edulcorantes, saporíferos, colorantes y
conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Resultan aceptables los comprimidos
que contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son
60 adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales
como carbonato cálcico o sódico, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato cálcico o
sódico; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes,
tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y lubricantes, tales como estearato
de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden recubrirse mediante
65 técnicas conocidas, incluida la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto

gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo en solitario o con una cera.

5 La cantidad de principio activo que se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma farmacéutica variará dependiendo del hospedador tratado y del modo concreto de administración. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una forma farmacéutica para la administración oral a seres humanos contiene aproximadamente de 1 mg a 1.000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehicular (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En determinadas formas de realización, el material vehicular varía de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de la composición total (peso:peso).

10 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica en función del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir sapórficos.

15 La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario.

20 Los vehículos veterinarios son materiales útiles para administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral o por cualquier otra vía deseada.

25 La dosis eficaz de principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección a tratar, la toxicidad, si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración, y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico utilizando estudios convencionales de aumento escalonado de la dosis.

30 Vías de administración

Uno o varios compuestos divulgados en el presente documento (denominados en el presente documento principios activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se entenderá que la vía preferente puede variar en función, por ejemplo, de la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos divulgados en el presente documento es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse por vía oral.

40 Las propiedades antivirales de un compuesto divulgado en el presente documento pueden determinarse mediante el Ensayo A que se describe a continuación.

Ensayo A: ensayo antiviral en células MT4

45 Para el ensayo antiviral, se añadieron 40 µl de 1X la concentración de ensayo del compuesto sometido a dilución en serie con factor de dilución de 3 en medio de cultivo con FBS al 10% a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. A continuación, las células MT-4 se mezclaron con VIH-IIIb a una m.d.i. de 0,003 durante 1 hora, después de lo cual se añadieron inmediatamente 35 µl de la mezcla de virus/células (2.000 células) a cada pocillo que contenía 40 µl de compuesto diluido. A continuación, las placas se incubaron a 37°C durante 5 días. Después de 5 días de incubación, se añadieron 25 µl de 2X el reactivo CellTiter-Glo™ concentrado (nº de catálogo G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo que contenía células MT-4. La lisis celular se llevó a cabo mediante incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, se leyó la quimioluminiscencia. Los valores de CE50 se definieron como la concentración del compuesto que inducía una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1. En la tabla que se incluye más adelante, se muestra el porcentaje de inhibición de la destrucción celular provocada por el virus calculado a partir de la curva de respuesta a la dosis a una concentración del fármaco de 4 µM.

Ensayo B: ensayo de citotoxicidad

60 La citotoxicidad del compuesto y los valores de CC50 correspondientes se determinaron utilizando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antiviral (Ensayo A) salvo que se utilizaron células no infectadas.

65 Los compuestos divulgados en el presente documento presentan actividad antiviral (Ensayo A) como se muestra en la siguiente tabla. Por consiguiente, los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser útiles para tratar una infección por VIH, tratar el SIDA o para retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o del

ARC. A continuación se muestran los valores correspondientes para CC50 y el porcentaje de inhibición de la destrucción celular provocada por el virus en presencia de una concentración del fármaco de 6 μ M.

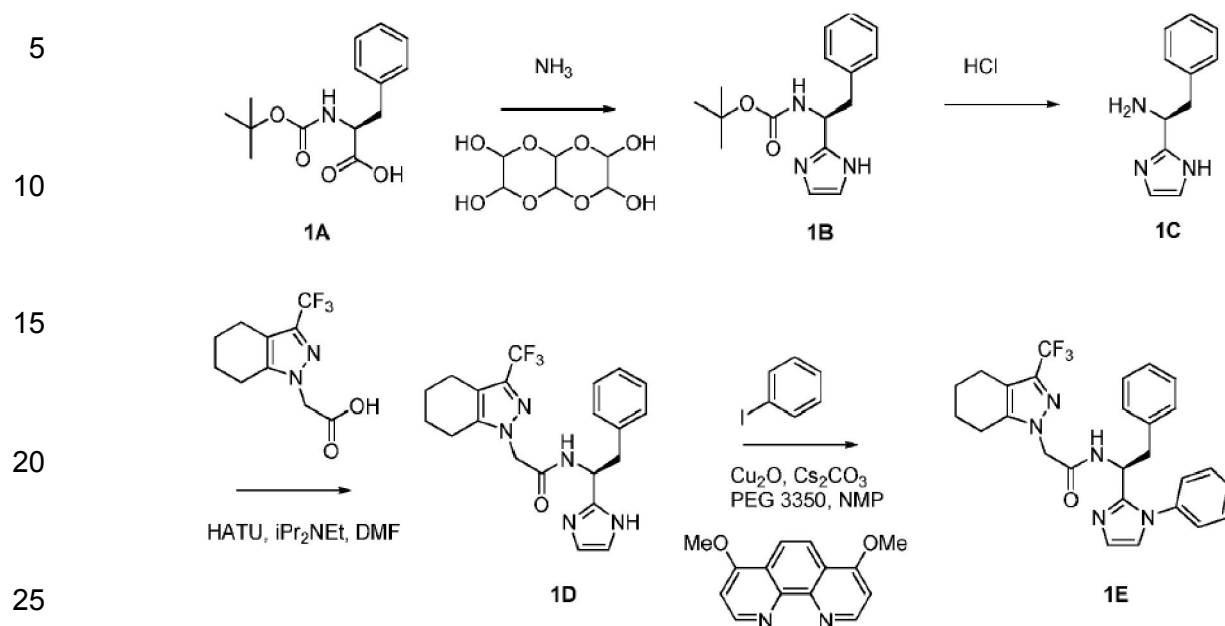
Compuesto	% de inhibición a 6 μ M	CC50 (nM)
1E	83	21864
2	6	27782
3C	19	37057
4	64	11373
5F	79	13456
6B	4	11952
7	121	>47114
8	6	44341
9E	0	13198
10G	51	>53192
11	76	>53000
12	4	>53000
13E	93	25405
14	60	11306
15C	0	34996
16	0	51909
17B	0	>53000
18B	4	>53000
19F	0	9141
20	1	12233
21	2	25394
22	1	50712
23	0	12045
24	5	13637
25I	68	9894
26	106	19525
27	28	6166
28B	3	11629
29G	44	10776
30	69	11014
31	75	25410
32	0	11872
33H	3	31802
34	0	22136
35	0	15311
36	0	16283
37	0	10214
38	0	19143

En una forma de realización, los compuestos presentan una inhibición >10% a 6 μ M. En una forma de realización, los compuestos presentan una inhibición >30% a 6 μ M. En una forma de realización, los compuestos presentan una inhibición >50% a 6 μ M. En una forma de realización, los compuestos presentan una inhibición >70% a 6 μ M. Debe entenderse que los compuestos divulgados en el presente documento pueden agruparse según su % de inhibición como se ha descrito anteriormente.

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si se encuentran presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y el modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan según la práctica de la presente invención.

Los ejemplos proporcionados en el presente documento describen la síntesis de los compuestos divulgados en el presente documento, así como los productos intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que las etapas individuales descritas en el presente documento pueden combinarse. También debe entenderse que pueden combinarse lotes distintos de un compuesto y, a continuación, llevarse a la siguiente etapa de síntesis.

Ejemplo 1.

Síntesis de 1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo (**1B**):

30 A ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico (2 g, 8,02 mmol) y dihidrato de glicoxal trimérico (880 mg, 4,19 mmol) en MeOH (12 ml) se añadió NH₃ 2N en MeOH (18,3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaCl. La fracción orgánica se separó, se secó y se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título: MS (*m/z*) 288,1 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletanamina (**1C**):

40 Se disolvió 1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo (355 mg, 1,18 mmol) en DCM (5 ml) y se trató con HCl 4N en dioxanos (12 ml). Después de 3 horas, los disolventes se eliminaron a vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Síntesis de (S)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1il)acetamida (**1D**):

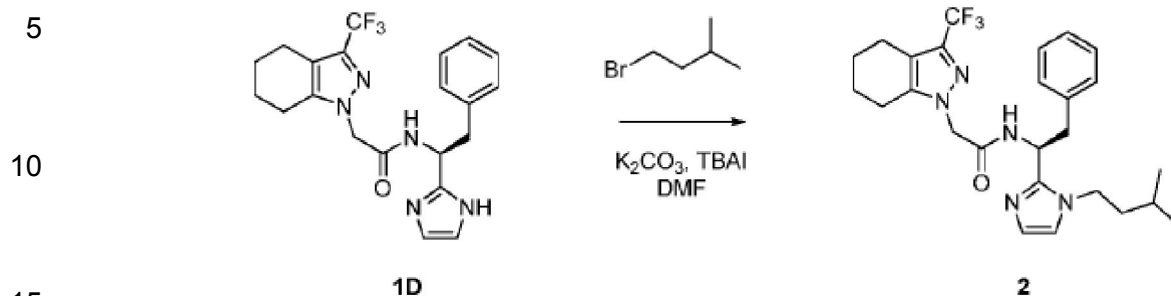
45 A la (S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletanamina de la reacción anterior se añadió DMF (10 ml), ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (288 mg, 1,18 mmol), y HATU (530 mg, 1,4 mmol). Se añadió diisopropiletanamina (452 µl, 2,6 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado: EM (*m/z*) 418,3 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N-(2-fenil-1-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**1E**):

55 A (S)-N-(1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (111 mg, 0,27 mmol) en NMP (0,6 ml) se añadió yodobenceno (27 µl, 0,24 mmol), Cu₂O (1 mg), PEG 3500 (50 mg), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (6 mg) y Cs₂CO₃ (110 mg, 0,34 mmol). La reacción se calentó a 115°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna de eliminación de metales pesados y se eluyó con DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s), 7,55 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,14 (q, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,62 (d, 2H). MS (*m/z*) 494,3 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 2.

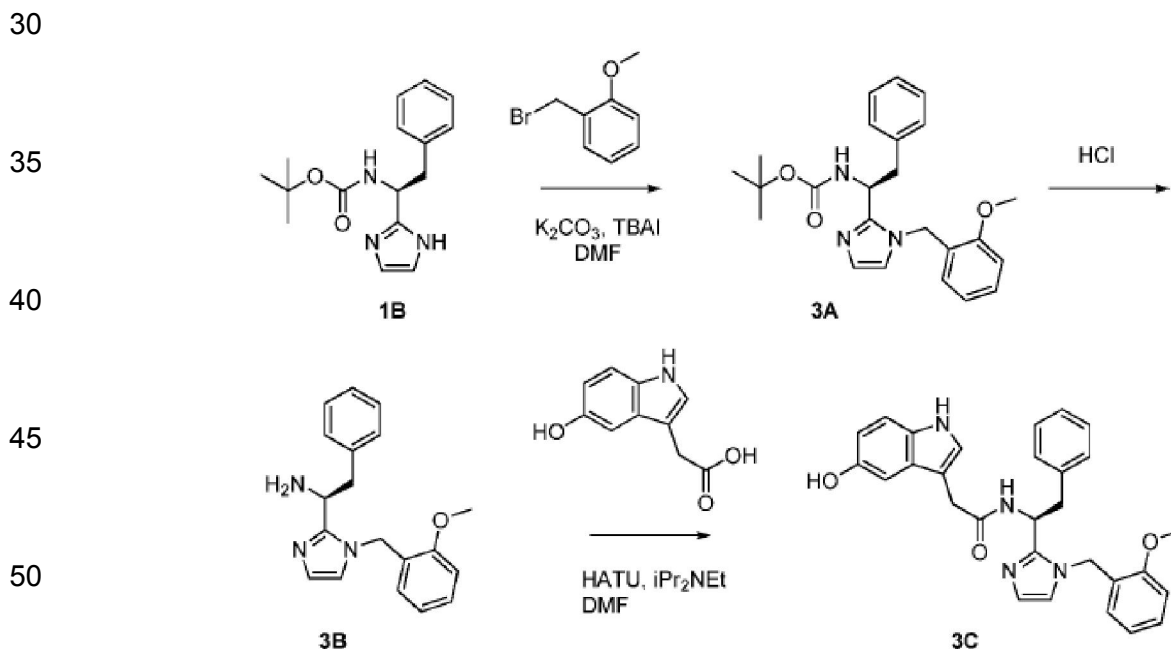


Síntesis de (S)-N-(1-(1-isopentil-1H-imidazol-2-yl)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)acetamida (**2**):

20 Se combinaron (S)-N-(1-(1H-imidazol-2-yl)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)acetamida (42 mg, 0,1 mmol) y 1-bromo-3-metilbutano (24 μ l, 0,2 mmol) en DMF (0,6 ml) y se trataron con K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) y TBAI (4 mg). La reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 15 horas. La reacción se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,23 (q, 7,5 Hz, 3H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,22 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,63 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 0,77 (t, 6H). MS (m/z) 488,5 $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 3.



55 Síntesis de 1-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-yl)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo (**3A**):

A 1-(1H-imidazol-2-yl)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo (120 mg, 0,42 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 1-(bromometil)-2-metoxibenceno (58 μ l, 0,42 mmol), K_2CO_3 (70 mg, 0,5 mmol) y TBAI (5 mg) y se calentó a 90°C. Después de agitar durante 1 hora y enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre EtOAc y H_2O . La fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado: MS (m/z) 408,2 $[M+H]^+$.

60

Síntesis de (S)-1-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-yl)-2-feniletanamina (**3B**):

65

Se disolvió 1-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo en DCM y se trató con HCl 4N en dioxanos. La reacción se agitó durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 308,1 [M+H]⁺.

5 Síntesis de (S)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(1-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acetamida (**3C**):

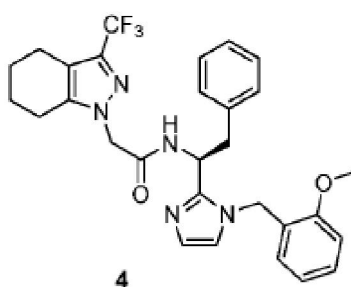
10 Se combinaron (S)-1-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletanamina (75 mg, 0,2 mmol), ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (47 mg, 0,25 mmol) y HATU (97 mg, 0,26 mmol) en DMF (2 ml) y se trataron con diisopropiletilamina (70 μ l). La reacción se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 7,12 - 6,98 (m, 4H), 6,91 - 6,79 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,38 - 5,31 (m, 1H), 5,17 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,40 - 3,22 (m, 3H), 3,16 (dd, 1H). MS (*m/z*) 481,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 4

15

20

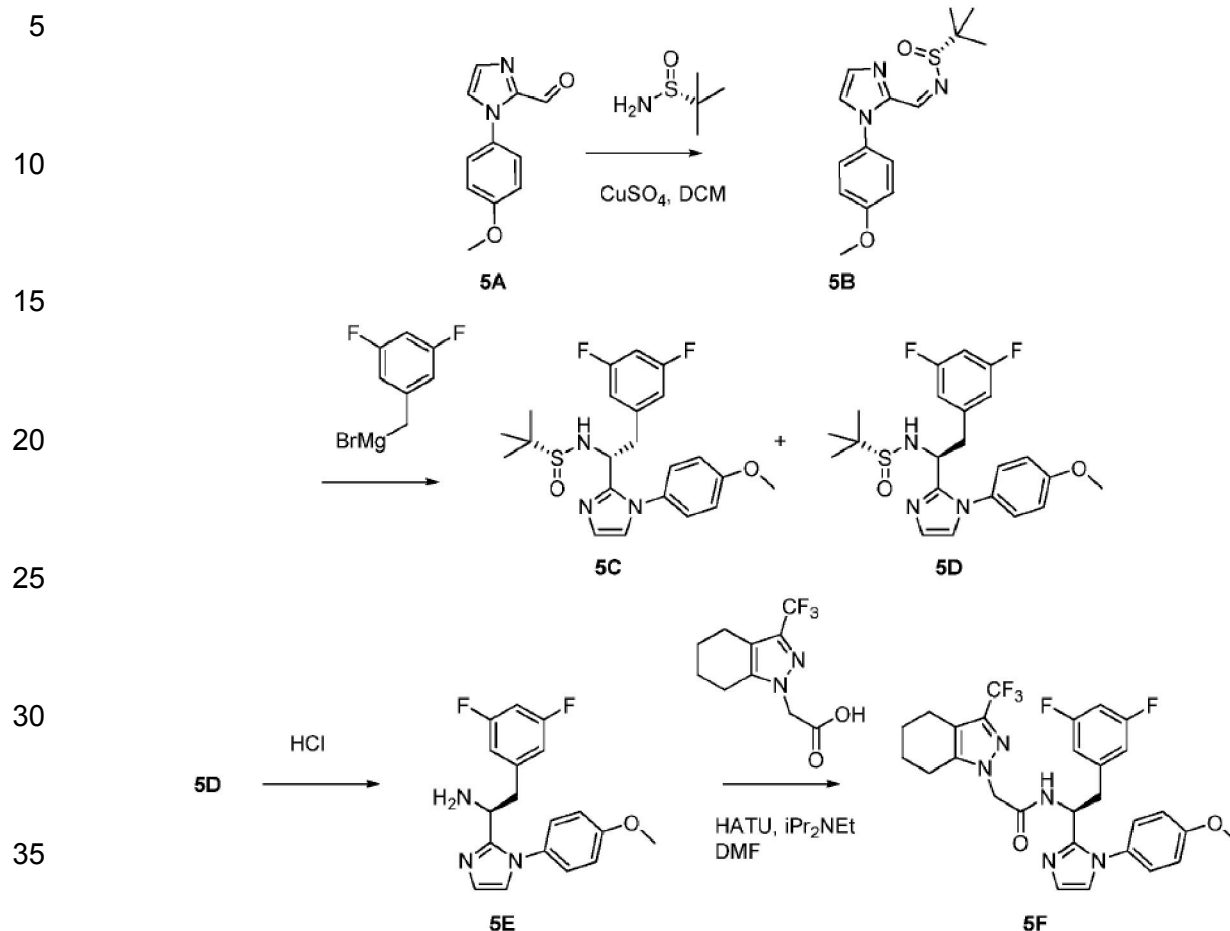
25



30 Síntesis de (S)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(1-(1-(2-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acetamida (**4**):

35 El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 3 utilizando **3B** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,21 (d, 4H), 7,11 (d, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (t, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,62 (q, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 3H), 2,18 (d, 1H), 1,62 (t, 4H). MS (*m/z*) 538,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 5.



Síntesis de (R)-N-((1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**5B**):

Se combinaron 1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (200 mg, 1 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (145 mg, 1,2 mmol), y CuSO_4 (160 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se filtró, los disolventes se eliminaron a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado: MS (m/z) 305,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (R)-N-((R)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (R)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**5C** y **5D**):

Se disolvió (R)-N-((1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida (130 mg, 0,43 mmol) en THF (2 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió, gota a gota, bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (2 ml de una solución 0,25 en éter dietílico). La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y, a continuación, se dejó calentar a -40°C y se interrumpió con H_2O . La solución de reacción se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se secó con solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 5C ($R_f = 0,3$ EtOAc, MS (m/z) 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$) y 5D ($R_f = 0,2$ EtOAc, MS (m/z) 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Síntesis de (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (**5E**):

Se disolvió (R)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (40 mg, 0,09 mmol) en DCM (0,7 ml) y se trató con HCl 4N en dioxanos (0,7 ml). La reacción se agitó durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa. MS (m/z) 330,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**5F**):

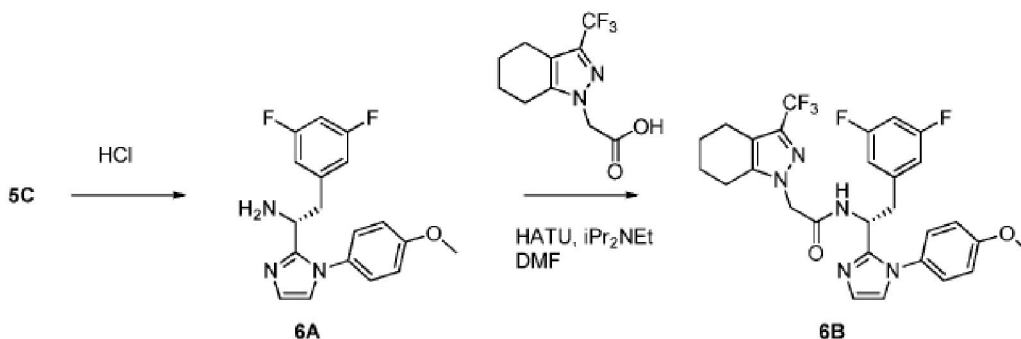
5 El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 1 utilizando **5E**.
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,99 (t, 3H), 6,63 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 2,34 (s, 1H), 1,63 (s, 4H); MS (m/z) 560,4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 6.

10

15

20



25

Síntesis de (R)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (**6A**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 5 utilizando **5C**.
 MS (m/z) 330,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

30

Síntesis de (R)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**6B**):

35

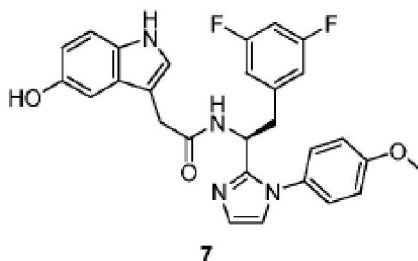
El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 1 utilizando **6A**.
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 6,95 (m, 3H), 6,64 (d, 2H), 5,03 (q, 1H), 4,77 - 4,62 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,12 (d, 2H), 2,47 - 2,24 (m, 2H), 1,63 (dq, 4H); MS (m/z) 560,4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 7.

40

45

50



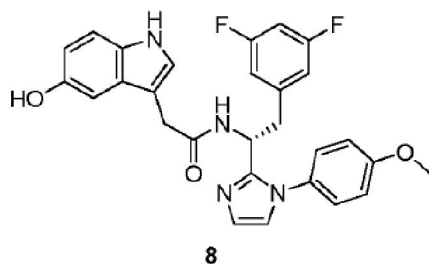
Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**7**):

55

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 5 utilizando **5E** y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 3H), 4,91 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40 (s, 2H); MS (m/z) 503,4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

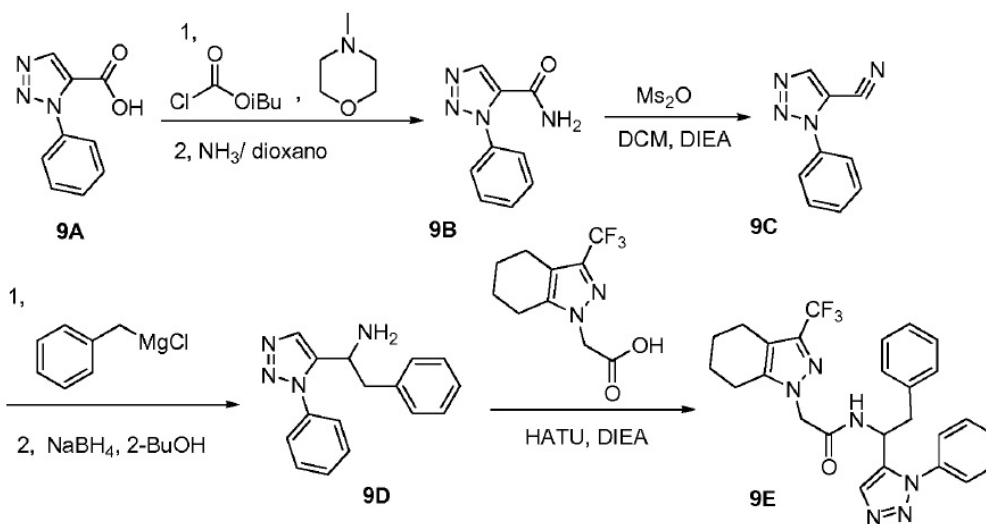
60

65

Ejemplo 8.

Síntesis de (R)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**8**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 6 utilizando **6A** y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,13 - 6,95 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 3H), 4,91 (q, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,51 - 3,34 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 2H); MS (*m/z*) 503,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 9.

Síntesis de 1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida (**9B**):

A una solución de ácido 1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (1,0 g, 5,6 mmol) y 4-metilmorfolina (0,57 g, 5,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (0,77 g, 5,6 mmol). Después de 30 minutos, se añadió a la reacción amoníaco en dioxano (16,8 ml, 8,4 mmol). A continuación, se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente y se disolvió en 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró y se utilizó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 189 [M+H]⁺.

Síntesis de 1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carbonitrilo (**9C**):

A una solución de **9B** (producto bruto) y DIPEA (1,5 ml, 8,4 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió anhídrido metanosulfónico (1,17 g, 6,7 mmol). A continuación, se agitó durante la noche. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna ultrarrápida (Rf: 0,6, EtOAc al 15%/hexanos) para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 171 [M+H]⁺.

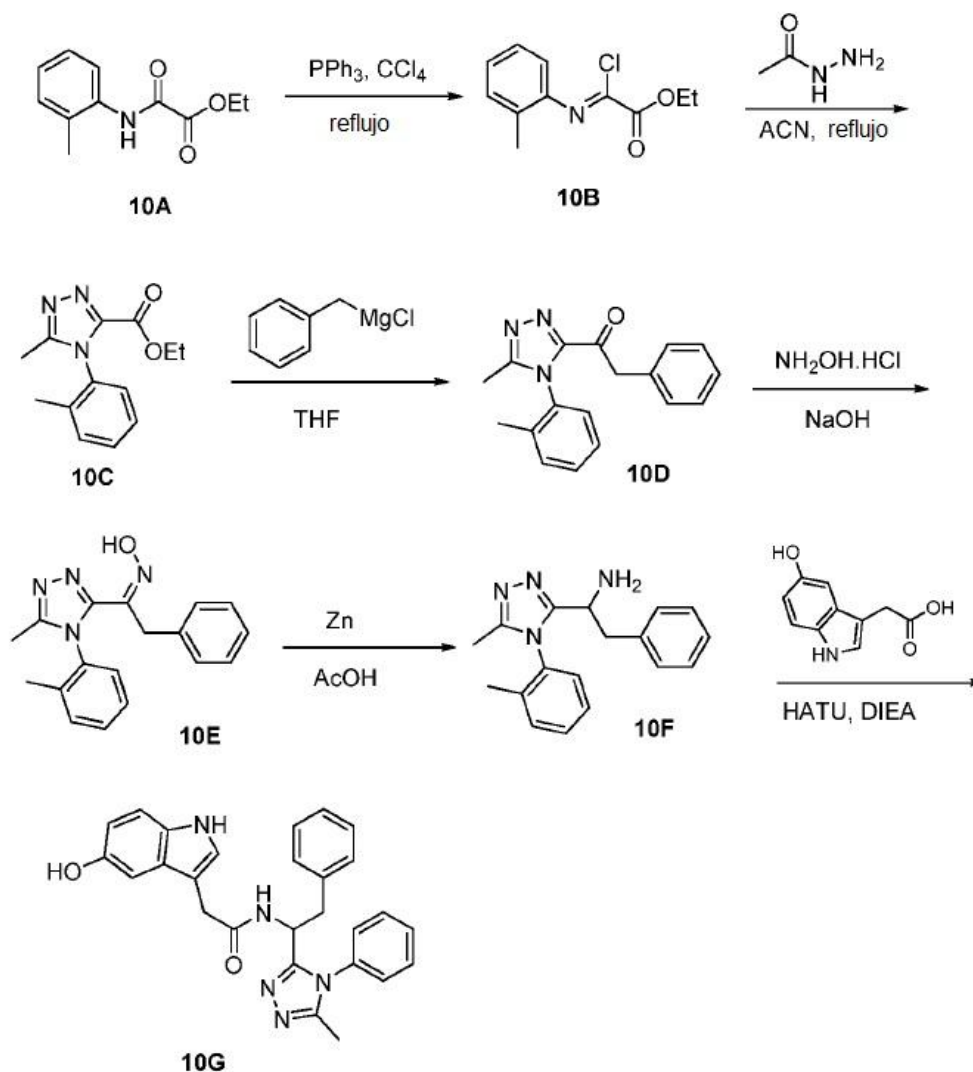
Síntesis de 2-fenil-1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etanamina (**9D**):

A una solución de **9C** (280 mg, 1,63 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió, gota a gota, cloruro de bencilmagnesio (2M en THF) (1,23 ml, 2,46 mmol). Después de 3 horas, se añadieron a la reacción 3 ml de 2-butanol y se añadió a la mezcla, por porciones, borohidruro sódico (0,5 g). La reacción se supervisó mediante LC/MS hasta que se dio por terminada. Se añadió a la mezcla metanol (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (50 ml dos veces). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna ultrarrápida (R_f : 0,3, MeOH al 3%/DCM) para proporcionar el producto deseado. MS (m/z) 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de N-(2-fenil-1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**9E**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético (25,0 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción **9D** (26,5 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 7,00 - 6,86 (m, 2H), 5,06 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,74 - 4,61 (m, 2H), 2,98 (td, $J = 13,6, 6,4$ Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,37 - 2,17 (m, 2H), 1,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 4H). MS (m/z) 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10.



Síntesis de 2-cloro-2-(o-tolilimino)acetato de etilo (**10B**):

5 La suspensión de 2-oxo-2-(o-tolilamino)acetato de etilo (2,0 g, 10 mmol) y trifenilfosfina (4,0 g, 15 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se recogió y se concentró y se utilizó sin purificación adicional. MS (m/z) 226 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-metil-4-(o-tolil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (**10C**):

10 La suspensión de **10B** y acetohidrazida en acetonitrilo se calentó a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente. El producto bruto se purificó en una columna ultrarrápida (Rf: 0,2, EtOAc al 50%/hexanos). MS (m/z) 246 $[M+H]^+$.

15 Síntesis de 1-(5-metil-4-(o-tolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletanona (**10D**):

20 A una solución de **10C** (1,0 g, 4,1 mmol) en tolueno enfriado mediante un baño de hielo, se añadió, gota a gota, cloruro de bencilmagnesio (2M en THF) (3,0 ml, 6,0 mmol). Después de una hora, se añadió a la mezcla solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (50 ml dos veces). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y se utilizó sin purificación adicional. MS (m/z) 292 $[M+H]^+$.

Síntesis de oxima de 1-(5-metil-4-(o-tolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletanona (**10E**):

25 A una suspensión de **10D** y clorhidrato de hidroxilamina (420 mg, 6 mmol) en etanol (5 ml), se añadió hidróxido sódico (480 mg, 12 mmol). Se calentó a reflujo durante dos horas. La reacción se acidificó con clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml dos veces). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado. MS (m/z) 307 $[M+H]^+$.

30 Síntesis de 1-(5-metil-4-(o-tolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletanamina (**10F**):

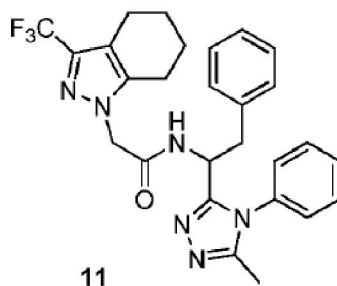
35 La suspensión de **10E** (120 mg, 0,4 mmol) y polvo de zinc (256 mg, 4 mmol) en 2 ml de ácido acético se calentó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se filtró y se purificó en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos.

(A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. MS (m/z) 293 $[M+H]^+$.

Síntesis de 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)acetamida (**10G**):

40 Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (19,2 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción **10F** (29,2 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,44 (s, 1H), 8,64 - 8,42 (m, 1H), 7,50 - 7,19 (m, 3H), 7,17 - 6,93 (m, 6H), 6,81 (dd, $J = 53,1, 21,8$ Hz, 4H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 3H), 3,09 - 2,85 (m, 2H), 2,01 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H). MS (m/z) 452 $[M+H]^+$.

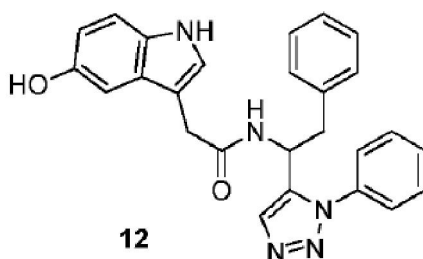
50 Ejemplo 11.



65 Síntesis de N-(1-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (11):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (25,0 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción **10F** (29,2 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,16-8,86 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 16,8, 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 6,90 (td, *J* = 51,4, 7,6 Hz, 3H), 4,74 - 4,51 (m, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,94 (dd, *J* = 13,5, 8,9 Hz, 1H), 2,44 - 2,10 (m, 4H), 2,03 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 1,59 (s, 4H). MS, 1,59 (s, 4H) (*m/z*) 509 [M+H]⁺.

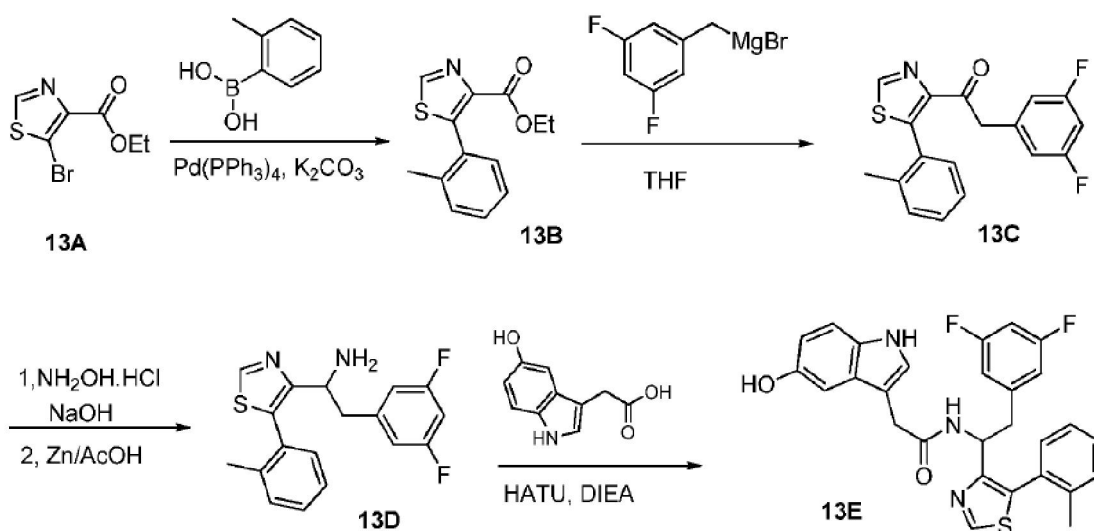
Ejemplo 12.



Síntesis de 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(2-fenil-1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)acetamida (**12**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (19,2 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción 9D (26,5 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,21 - 7,01 (m, 6H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,68 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,96 (ddd, *J* = 21,5, 13,3, 7,6 Hz, 2H). MS (*m/z*) 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 13.



Síntesis de 3-*o*-tolilpicolinonitrilo (**13B**):

La suspensión de 5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,5 mmol), carbonato potásico (23 ml, 0,4M en agua), ácido o-tolilborónico (613 mg, 4,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (260 mg, 0,225 mmol) en DME (40 ml) se desgasificó durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 horas, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna ultrarrápida (Rf: 0,3 EtOAc/hexanos = 20%) para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 248 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(o-tolil)tiazol-4-il)etanona (**13C**):

A una solución de **13B** (0,5 g, 2,15 mmol) en 6 ml de tetrahidrofurano enfriado mediante un baño de hielo, se añadió, gota a gota, bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (0,25M en éter) (14,6 ml, 3,65 mmol). Después de una hora, se añadió a la mezcla solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (50 ml dos veces). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna ultrarrápida (Rf: 0,3 EtOAc/hexanos = 10%) para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 330 [M+H]⁺.

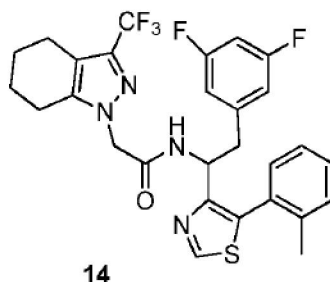
Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(o-tolil)tiazol-4-il)etanamina (**13D**):

El compuesto **13D** se preparó según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 10 sustituyendo **10D** por **13C** para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 331 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(o-tolil)tiazol-4-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**13E**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (19,2 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción **13D** (33,1 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,15 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,94 (dd, *J* = 10,2, 5,8 Hz, 2H), 6,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,59 - 6,35 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H). MS (*m/z*) 504 [M+H]⁺.

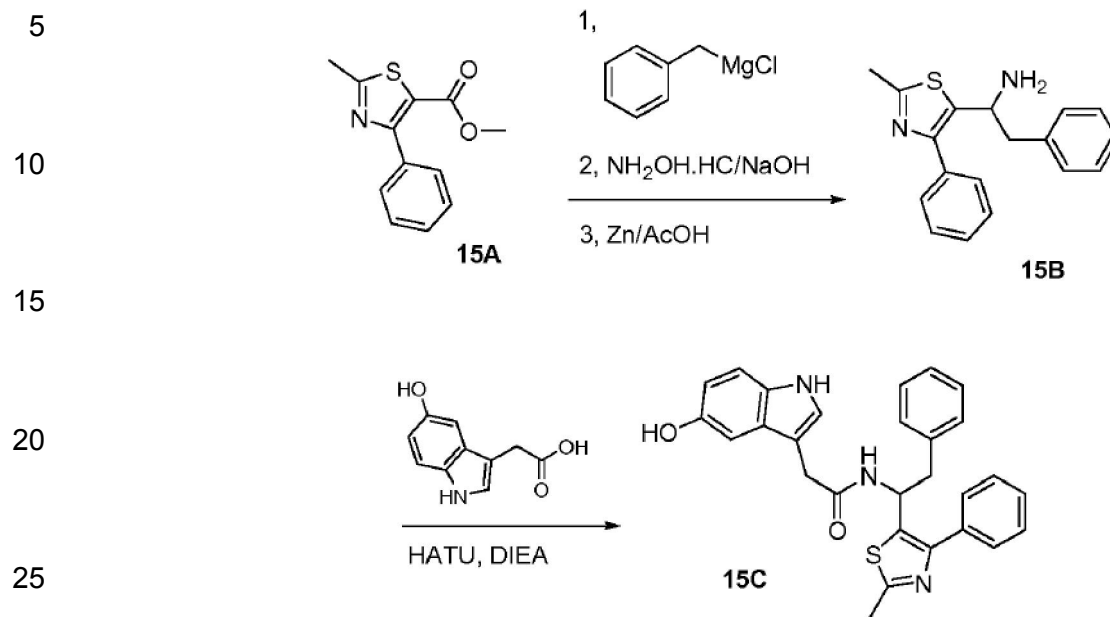
Ejemplo 14.



Síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(o-tolil)tiazol-4-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**14**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético (25,0 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción **13D** (33,1 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,21 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,61 (s, 4H). MS (*m/z*) 561 [M+H]⁺.

Ejemplo 15.



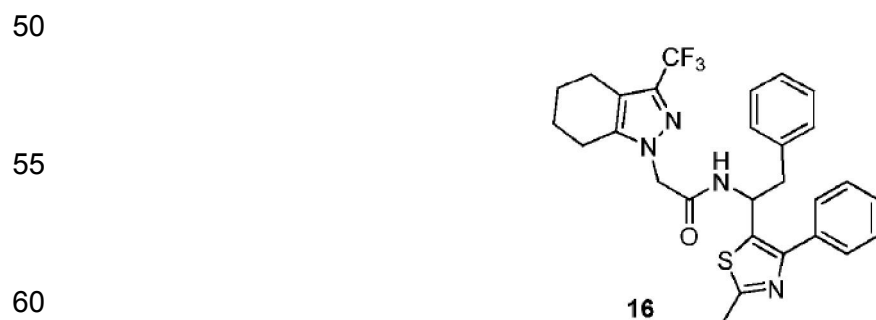
Síntesis de 1-(2-metil-4-feniltiazol-5-il)-2-feniletanamina (**15B**):

El compuesto **15B** se preparó según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 10 sustituyendo **10C** por **15A** para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 295 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(1-(2-metil-4-feniltiazol-5-il)-2-feniletil)acetamida (**15C**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (19,2 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción **15B** (29,4 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 5H), 7,07 (dd, *J* = 5,5, 3,2 Hz, 4H), 6,92 (dd, *J* = 6,5, 2,9 Hz, 3H), 6,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,07 (dd, *J* = 13,8, 7,9 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 13,5, 7,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H). MS (*m/z*) 468 [M+H]⁺.

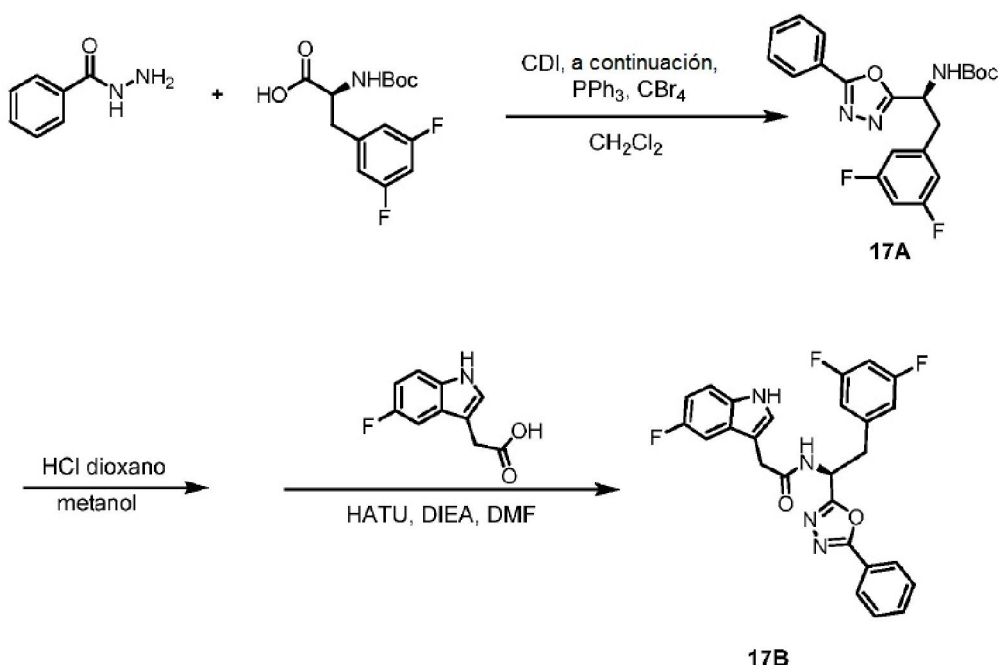
Ejemplo 16.



Síntesis de (S)-N-(1-(2-metil-4-feniltiazol-5-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**16**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (25,0 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción **15B** (29,4 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La LC/MS muestra el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Mezcla de reacción purificada en HPLC preparativa de fase inversa utilizando B al 20%-80% durante 20 minutos. (A = TFA al 0,1%/H₂O; B = TFA al 0,1%/acetonitrilo). Fracciones puras combinadas determinado mediante LC/MS y liofilizadas para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,26 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H), 6,99 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,37 (dd, *J* = 14,8, 7,3 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,99 (ddd, *J* = 20,2, 13,5, 7,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,45 - 2,19 (m, 4H), 1,61 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H). MS (*m/z*) 525 [M+H]⁺.

Ejemplo 17.



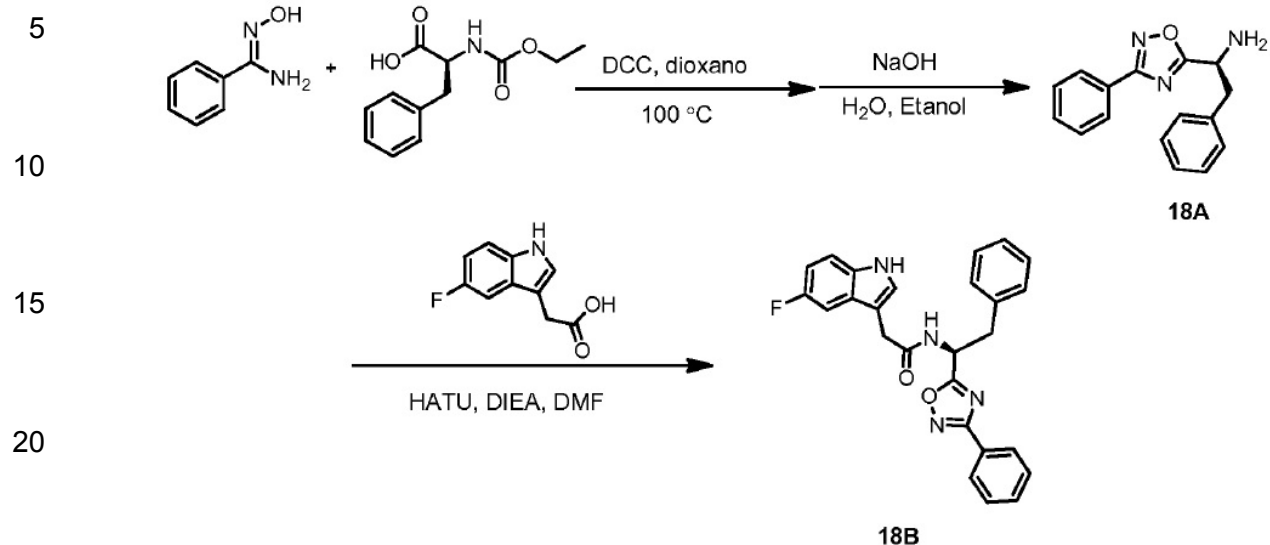
Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo (**17A**):

A una solución de N-Boc-(L)-3,5-di-F-Phe-OH (301 mg, 1 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno a 0°C se añadió CDI (170 mg, 1,05 mmol). Después de 30 minutos, se añadió hidrazida de bencilo (136 mg, 1 mmol). El acoplamiento se dejó transcurrir a 0°C durante 45 minutos, a continuación se añadieron CBr₄ (665 mg, 2 mmol) y PPh₃ (enlace polimérico, ~ 3 mmol/g, 667 mg, 2 mmol). La etapa de deshidratación se dejó transcurrir a 0°C durante 2 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*): 401,9 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**17B**):

Se disolvió 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo (**17A**, 110 mg, 0,27 mmol) en 2,7 ml de metanol y se le añadieron 0,7 ml de HCl 4M en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/cloruro de metileno para proporcionar 90 mg de (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etanamina (0,26 mmol) que se disolvió en 5 ml de DMF y se le añadió ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético (61 mg, 0,31 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,226 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió HATU (119 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%) para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,93 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,27 (dd, *J* = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,84 (td, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,52-3,12 (m, 4H) MS (*m/z*): 477,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 18.



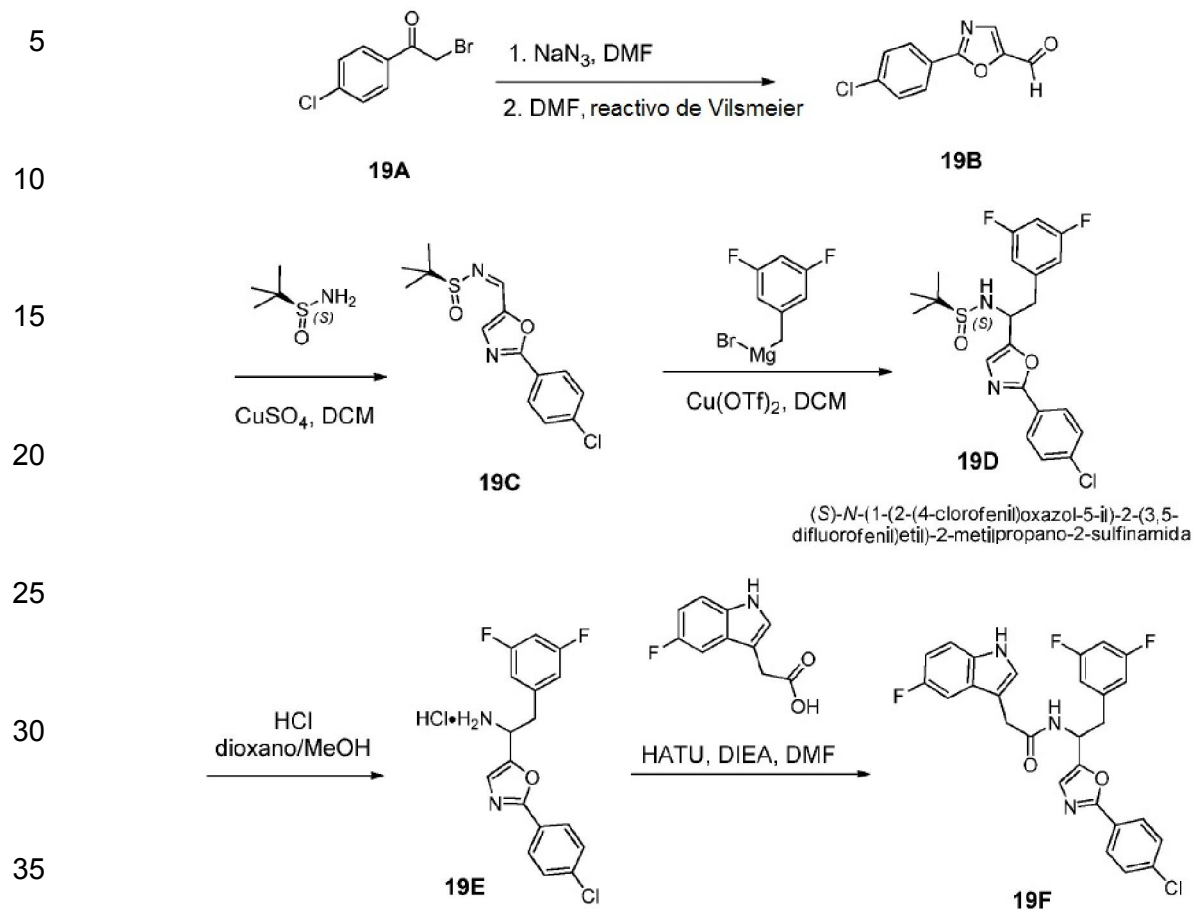
Síntesis de (S)-2-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (**18A**):

30 Se añadió *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (454 mg, 2,2 mmol) a una solución de benzamidooxima (272 mg, 2 mmol) y *N*-etoxicarbonil-L-fenilalanina (475 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 100°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 280 mg de 2-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de (S)-etilo que se disolvió en 10 ml de etanol y 10 ml de solución acuosa de NaOH al 10%. La mezcla se calentó hasta 100°C durante 3 horas, y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después de extraerse con cloruro de metileno, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*): 266,1 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-N-(2-fenil-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)acetamida (**18B**):

40 El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5F del Ejemplo 5 utilizando **18A** y ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,92 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,68 - 7,39 (m, 3H), 7,37 - 7,06 (m, 8H), 6,85 (td, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 13,8, 9,2 Hz, 1H), 3,46-3,20 (m, 4H); MS (*m/z*) 441,1 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 19.



Síntesis de 2-(4-clorofenil)oxazol-5-carbaldehído (19B):

Se añadió en una porción NaN_3 (1,1 equivalentes) a una solución agitada y enfriada con hielo de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (23,1 g, 100 ml) en DMF (100 ml). Después de agitar la suspensión durante 40 minutos para dar una solución de color amarillo, a continuación se añadieron, gota a gota, 6 equivalentes de POCl_3 . La temperatura se elevó hasta 80°C - 90°C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. El producto bruto se vertió en agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se purificó mediante columna de sílice con DCM:acetona = 100% a 5:1 para dar un sólido amarillo que se cristalizó a partir de éter de petróleo para dar un sólido blanco. (Rendimiento: 2 g, 11%). MS (m/z) 208,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (Z)-N-((2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (19C):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5B del Ejemplo 5 utilizando 19B y (S)-2-metilpropano-2-sulfinaida. MS (m/z) 311,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (Z)-N-((2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (19D):

El compuesto del título se preparó como una mezcla de diastereómeros según el método presentado para la síntesis del compuesto 5C y 5D del Ejemplo 5 utilizando 19C y bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio. MS (m/z) 439,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

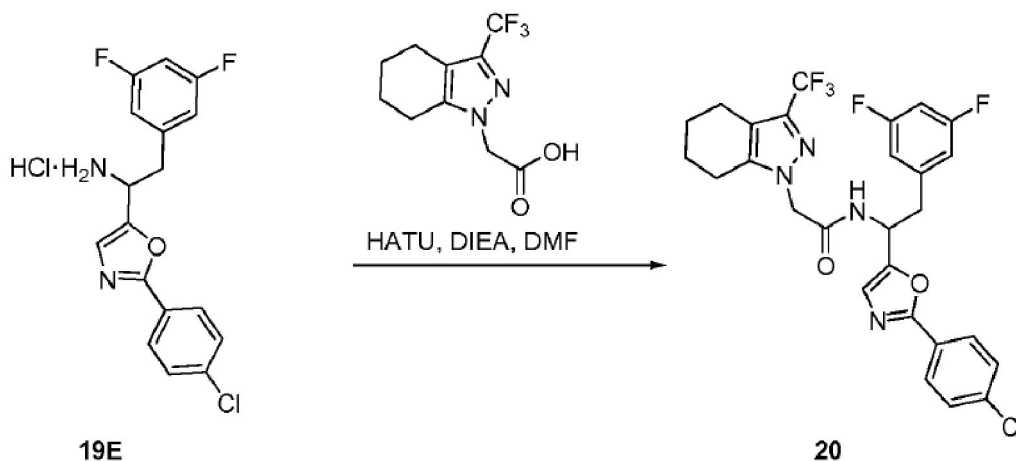
Síntesis de clorhidrato de 1-(2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (19E):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5E del Ejemplo 5 utilizando 19D. MS (m/z) 335,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de N-((1-(2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (19F):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5F del Ejemplo 5 utilizando **19E** y ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 10,3, 7,7$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 14,6, 7,6$ Hz, 3H), 5,27 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (dd, $J = 13,7, 7,1$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 13,7, 7,4$ Hz, 1H). MS (m/z) 510,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

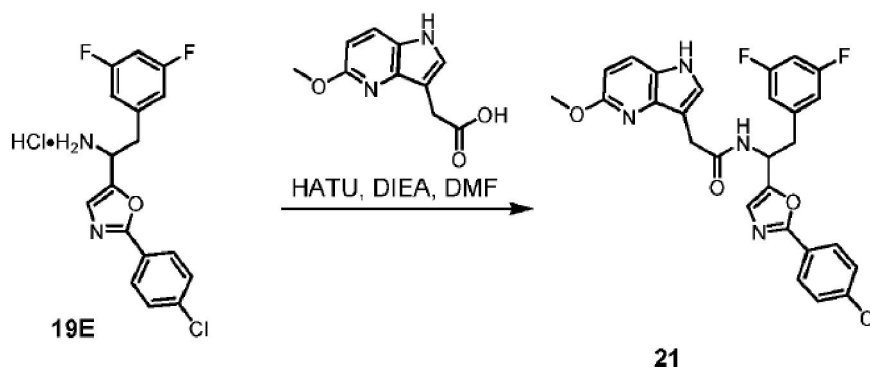
Ejemplo 20.



Síntesis de N-(1-(2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**20**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5F del Ejemplo 5 utilizando **19E** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,69 - 6,52 (m, 3H), 5,24 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,09 (ddd, $J = 33,5, 13,7, 7,3$ Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,42 - 2,37 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 4H). MS (m/z) 565,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

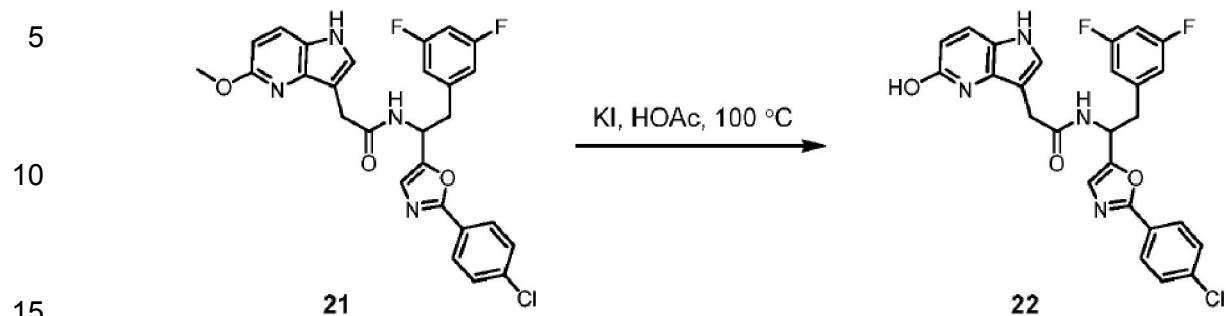
Ejemplo 21.



Síntesis de N-(1-(2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-metoxi-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (**21**):

El compuesto del título (6,0 mg) se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5F del Ejemplo 5 utilizando **19E** y ácido 2-(5-metoxi-1H-pirrollo[3,2-b]piridin-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,6 (br, 1H), 8,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 5,08 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 1H). MS (m/z) 523,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

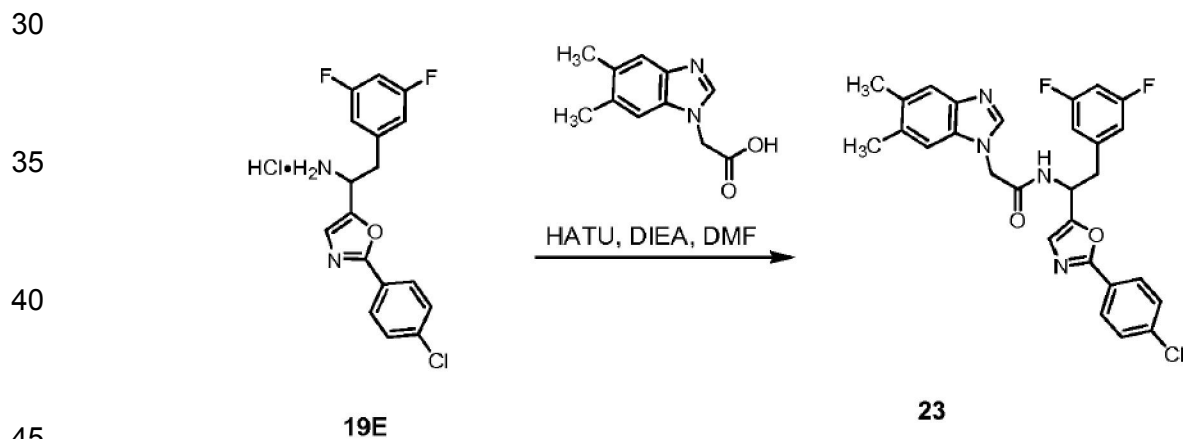
Ejemplo 22.



20 Síntesis de N-(1-(2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (**22**):

25 Se calentó una solución de **21** (20 mg, 0,038 mmol) y KI (33 mg, 0,2 mmol) en ácido acético (5 ml) en un reactor de microondas a 160°C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente y eliminar los volátiles a vacío, el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (m, 3H), 5,10 (m, 1H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 3,01 - 2,95 (m, 1H). MS (m/z) 508,9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

30 Ejemplo 23.



50 Síntesis de N-(1-(2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**23**):

55 El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5F del Ejemplo 5 utilizando **19E** y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,06 - 8,94 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (m, 3H), 5,17 - 4,95 (m, 3H), 3,24 - 3,07 (m, 1H), 3,04 (dd, $J = 13,7, 9,7$ Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,22 (s, 1H). MS (m/z) 520,9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

60 Ejemplo 24.

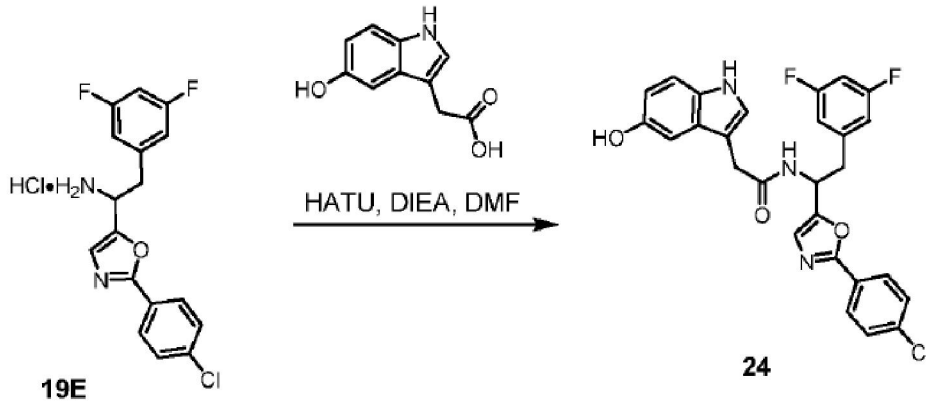
65

65

5

10

15



20

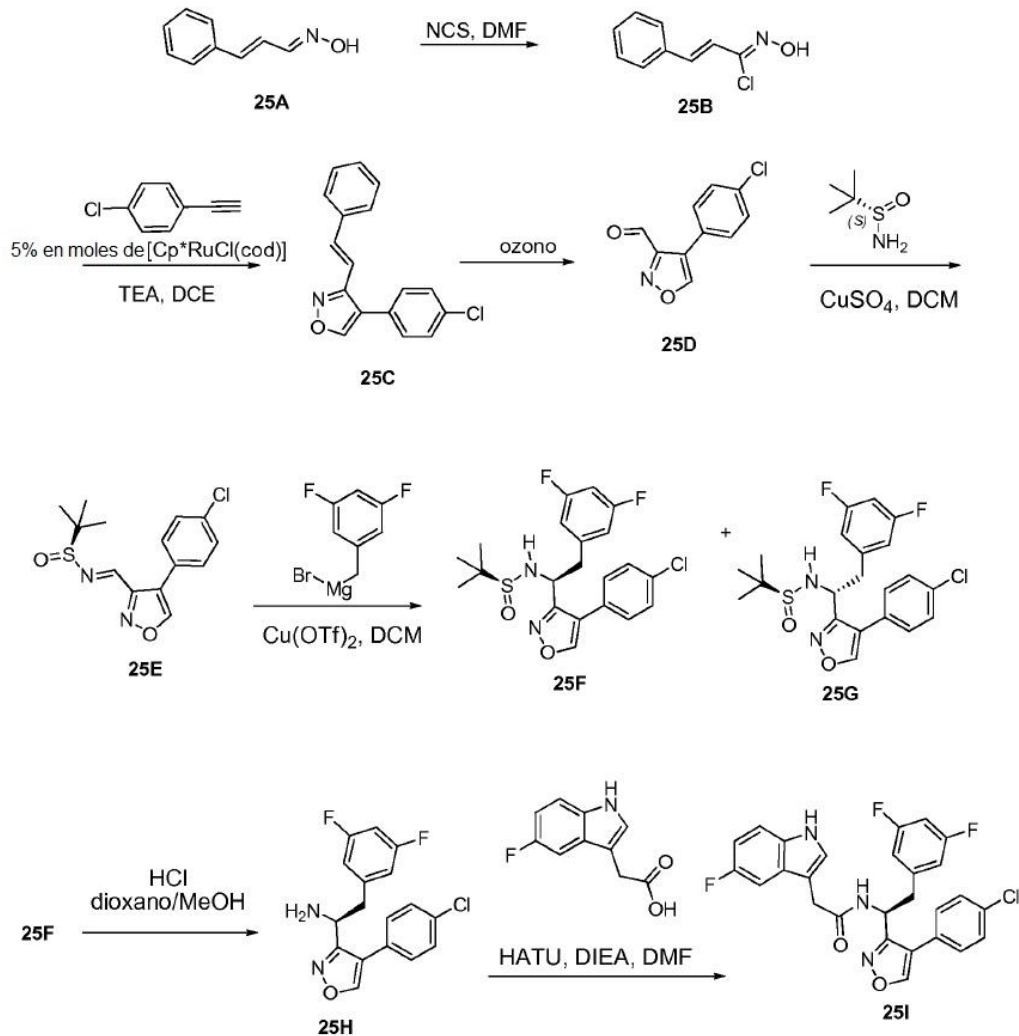
Síntesis de N-(1-(2-(4-clorofenil)oxazol-5-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**24**):

25

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 5F del Ejemplo 5 utilizando **19E** y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 2H). MS (m/z) 508,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25.

30



Síntesis de cloruro de (Z)-N-hidroxicinamimidoilo (**25B**):

5 A una solución agitada de cinamaldoxima (10 g, 68 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió NCS sólido (9,08 g, 68 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexanos (7:3, 3x), se secó con Na₂SO₄, se concentró y se secó a vacío para dar el compuesto del título.

10 Síntesis de (E)-4-(4-clorofenil)-3-estirilisoaxazol (**25C**):

15 Un matraz de Schlenk con tapón de rosca (250 ml) purgado con nitrógeno seco se cargó con compuesto **25B** (7,31 g, 40 mmol) y 4-clorofenilacetileno (5,0 g, 36,6 mmol). A temperatura ambiente, se añadió 1,2-dicloroetano desgasificado (100 ml) seguido de [Cp*RuCl(cod)] (450 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (6,38 ml, 45,8 mmol). El matraz se purgó con N₂ y se tapó. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas, la mezcla de reacción se hizo pasar por un lecho de gel de sílice, y se lavó con DCM. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos puros a 10:1 de hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado. MS (*m/z*) 282,0 [M+H]⁺.

20 Síntesis de 4-(4-clorofenil)isoxazol-3-carbaldehído (**25D**):

25 Se disolvió (E)-4-(4-clorofenil)-3-estirilisoaxazol (2 g, 7,1 mmol) en DCM/MeOH (20 ml/2 ml) y se enfrió a -78°C. La reacción se sometió a condiciones de ozonolisis (burbujeo de O₃) hasta la total desaparición del material de partida. Se añadió DMS (8 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secó con solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado: MS (*m/z*) 208,0 [M+H]⁺.

30 Síntesis de (S,E)-N-((4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**25E**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en el Ejemplo 5 sustituyendo **5A** por 4-(4-clorofenil)isoxazol-3-carbaldehído para proporcionar el compuesto deseado: MS (*m/z*) 311,0 [M+H]⁺.

35 Síntesis de (S)-N-((S)-1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (S)-N-((R)-1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**25F** y **25G**):

40 Los compuestos del título se prepararon según el método presentado en el Ejemplo 5 sustituyendo **5B** por **25E** para proporcionar los compuestos deseados: MS (*m/z*) (**25F**) y 439,8 y (**25G**) 439,8 [M+H]⁺.

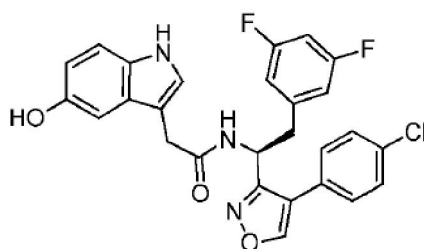
45 Síntesis de (S)-1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**25H**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en el Ejemplo 5 sustituyendo **5D** por **25F** para proporcionar el compuesto deseado: MS (*m/z*) 335,7 [M+H]⁺.

50 Síntesis de (S)-N-(1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**25I**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis de **5** sustituyendo el ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético y **5E** por **25H** para proporcionar el compuesto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,88 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,26 (dd, 3H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,95 - 6,79 (m, 2H), 6,73 (d, 2H), 5,29 (dd, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 2H). MS (*m/z*) 511,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 26.



26

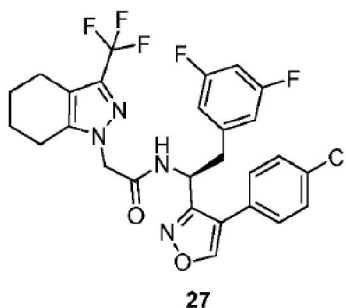
Síntesis de (S)-N-(1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**26**):

5 El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis de **19F** sustituyendo el ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético y **19E** por (S)-1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina para proporcionar el compuesto deseado (**26**): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,54 (dd, 1H), 5,25 (q, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 2H), 3,08 (d, 2H). MS (m/z) 508,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 27.

15



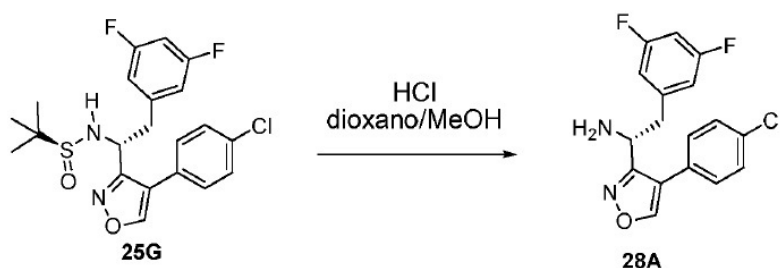
Síntesis de (S)-N-(1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**27**):

30 El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis de **19F** sustituyendo el ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético y **19E** por (S)-1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina para proporcionar el compuesto deseado (**27**): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 5,36 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,12 (dt, 2H), 2,46 (dd, 2H), 2,22 (d, 2H), 1,61 (s, 4H). MS (m/z) 566,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

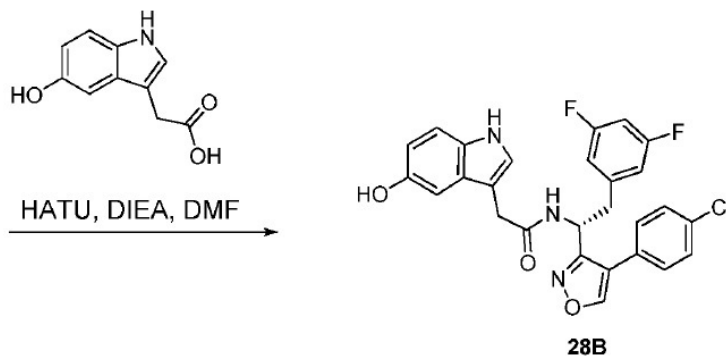
35

Ejemplo 28.

40



50



Síntesis de (R)-1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**28A**):

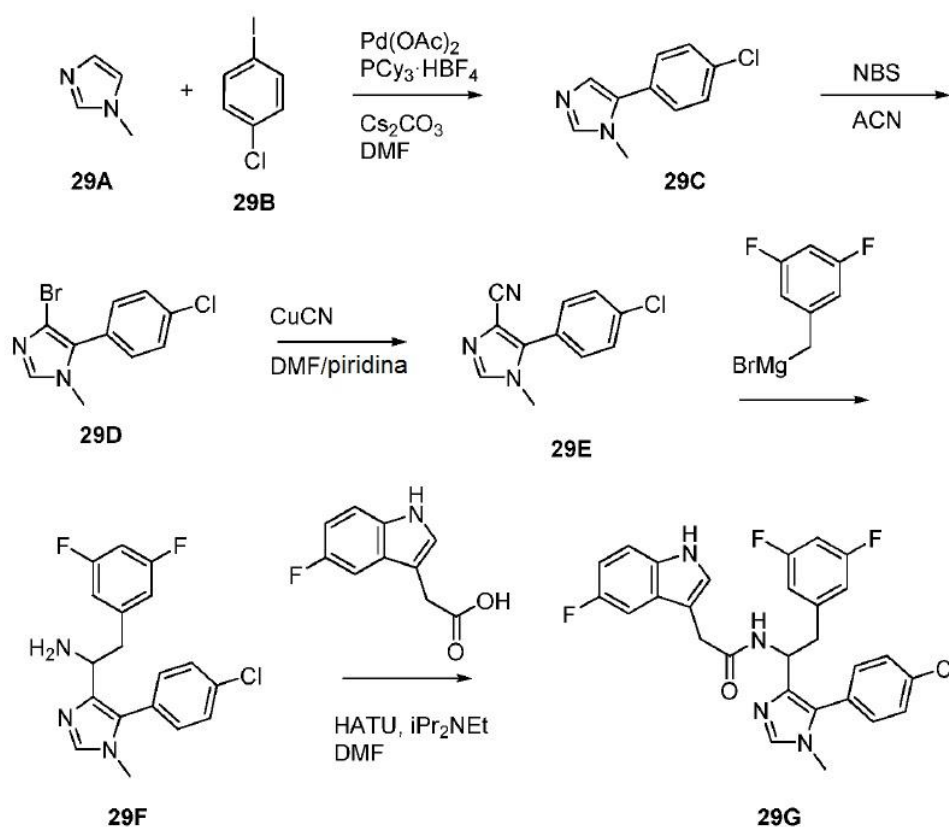
65

El compuesto del título se preparó según el método presentado en el Ejemplo 5 sustituyendo **5D** por **25G** para proporcionar el compuesto deseado: MS (m/z) 335,7 $[M+H]^+$.

Síntesis de (R)-N-(1-(4-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**28B**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis de **5F** sustituyendo el ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético y **5E** por **28A** para proporcionar el compuesto deseado (**28B**): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 6,74 (dd, 3H), 6,54 (dd, 1H), 5,25 (q, 1H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 3,08 (d, 2H). MS (m/z) 509,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29.



Síntesis de 5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol (**29C**):

Se combinó 1-cloro-4-yodobenceno (10 g, 42 mmol) con 1-metil-1H-imidazol (13,3 ml, 168 mmol), Pd(OAc)₂ (470 mg), PCy₃·HBF₄ (1,54 g), Cs₂CO₃ (13,7 g, 42 mmol) en DMF (200 ml). La reacción se calentó a 120°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró para eliminar los sólidos y el eluyente se repartió entre EtOAc y H₂O. La fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secó con solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado. MS (m/z) 193,3 $[M+H]^+$.

Síntesis de 4-bromo-5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol (**29D**):

Se disolvió 4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol (3 g, 15,5 mmol) en ACN (150 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió en 3 porciones NBS (2,76 g, 15,5 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y KH₂PO₄ acuoso al 20%. La fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secó con solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado. MS (m/z) 273,1 $[M+H]^+$.

Síntesis de 5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo (**29E**):

A 4-bromo-5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol (1,3 g, 4,79 mmol) en DMF (8,4 ml) y piridina (1,6 ml) se añadió CuCN (1,3 g, 14,4 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 200°C durante 35 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo una solución 3:1 de NH₄Cl/solución acuosa saturada de NH₄OH (60 ml). La reacción se extrajo con EtOAc, la fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secó con solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado y se recuperó material de partida. El material de partida recuperado se volvió a someter a las condiciones de reacción y se purificó como anteriormente para proporcionar producto deseado adicional. MS (*m/z*) 218,3 [M+H]⁺.

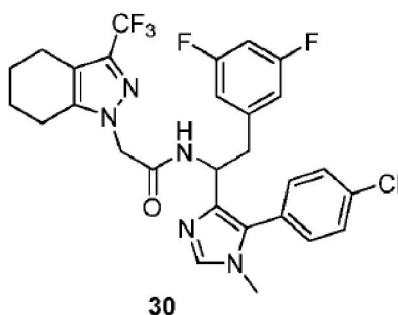
Síntesis de 1-(5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**29F**):

A una solución de 5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo (520 mg, 2,4 mmol) en tolueno (13 ml) a 0°C se añadió bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (12,5 ml de una solución 0,25 M en éter dietílico). La reacción se agitó 20 minutos a 0°C, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 40 minutos, la reacción se enfrió a 0°C. Se añadieron 2-butanol (8 ml) y MeOH (4 ml) seguido de adición de NaBH₄ (135 mg, 3,6 mmol) y se agitó durante 20 minutos. La reacción se interrumpió añadiendo solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secó con solución acuosa saturada de NaCl. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 348,3 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**29G**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 1 utilizando **29F** y ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,99 - 6,80 (m, 2H), 6,69 - 6,60 (m, 2H), 4,87 (q, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H); MS (*m/z*) 523,3 [M+H]⁺.

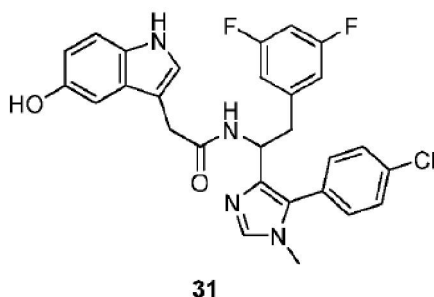
Ejemplo 30.



Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**30**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 1 utilizando **29F** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. MS (*m/z*) 579,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 31.



Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**31**):

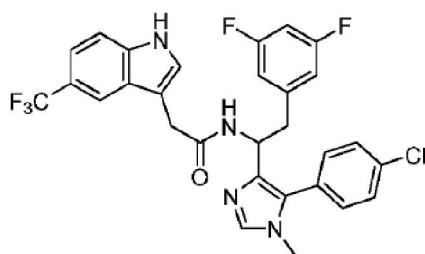
5

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 1 utilizando **29F** y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,08 (d1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,64 - 6,52 (m, 3H), 4,85 (d, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 1H); MS (m/z) 521,7 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

Ejemplo 32.

15



20

32

25

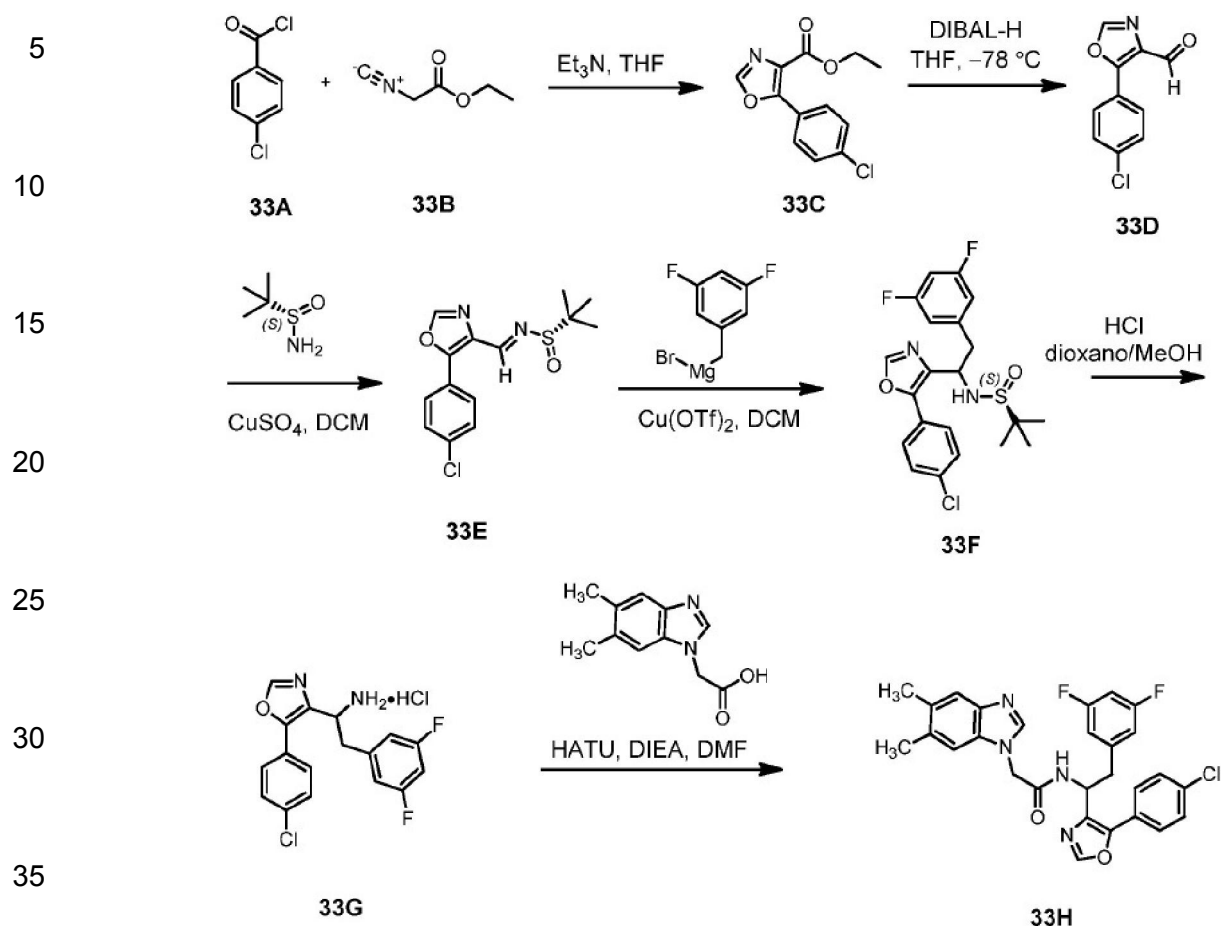
Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetamida (**32**):

30

El compuesto del título se preparó según el método presentado en la síntesis del Ejemplo 1 utilizando **29F** y ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,46 (dd, J 2H), 7,35 - 7,17 (m, 3H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 2H), 4,87 (q, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,07 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H); MS (m/z) 573,9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

35

Ejemplo 33.



Síntesis de 5-(4-clorofenil)oxazol-4-carboxilato de etilo (**33C**):

Se añadió trietilamina (20 ml, 144 mmol) a una solución de cloruro de 4-clorobenzilo (8,4 g, 48 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. Se añadió, gota a gota, 2-isocianoacetato de etilo (6,0 g, 53 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna de sílice con acetato de etilo y hexanos como eluyentes para dar el compuesto deseado. MS (*m/z*) 252,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 5-(4-clorofenil)oxazol-4-carbaldehído (**33D**):

A una solución de **33C** (1,25 g, 5 mmol) en THF se añadió, gota a gota, DIBAL-H (1,0 M en tolueno, 10 mmol) a -70°C. La solución resultante se dejó calentar a -20°C durante 3 horas. Al término de la reacción, se añadió al matraz solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (*m/z*) 208,1 [M+H]⁺.

Síntesis de (E)-N-((5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**33E**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto **5B** del Ejemplo 5 utilizando **33D** y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida. MS (*m/z*) 311,2 [M+H]⁺.

Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**33F**):

El compuesto del título se preparó como una mezcla de diastereómeros según el método presentado para la síntesis del compuesto **5C** y **5D** del Ejemplo 5 utilizando **33E** y bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio. MS (*m/z*) 438,9 [M+H]⁺.

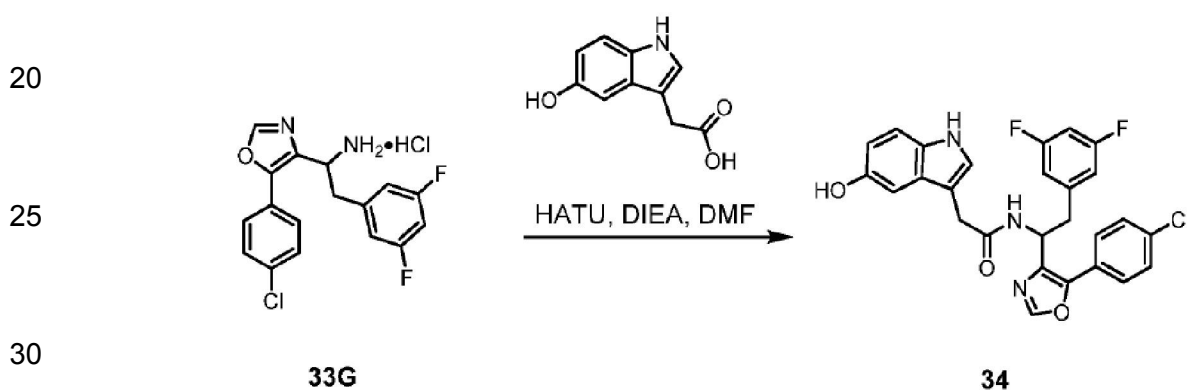
Síntesis de clorhidrato de 1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**33G**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto **5E** del Ejemplo 5 utilizando **33F**. MS (m/z) 335,1 $[M+H]^+$.

5 Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**33H**):

10 El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto **5F** del Ejemplo 5 utilizando **33G** y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,45 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 5,36 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,17 - 5,01 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS (m/z) 521,1 $[M+H]^+$.

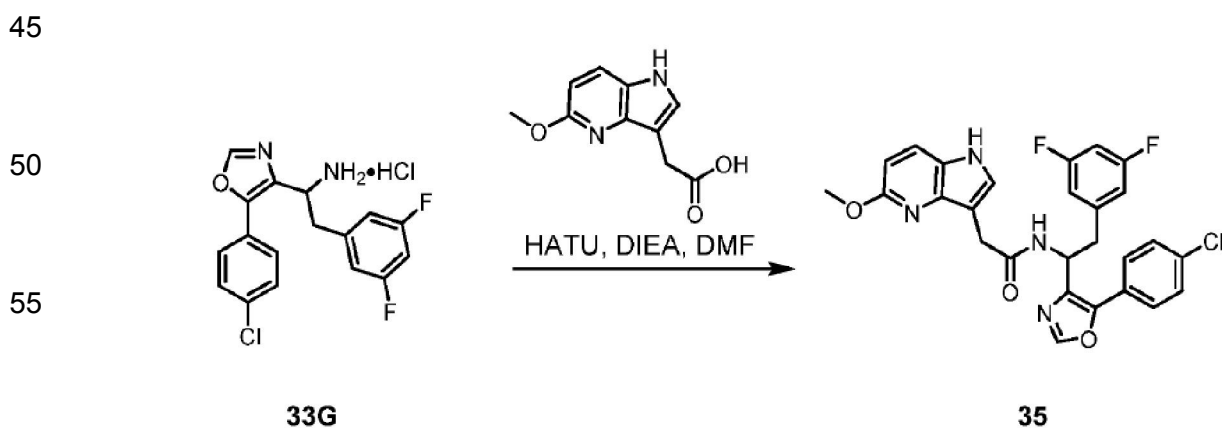
15 Ejemplo 34.



35 Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**34**):

40 El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto **5F** del Ejemplo 5 utilizando **33G** y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 2H), 6,79 (d, $J=8,4$ Hz, 3H), 6,55 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 5,28 (q, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,10 (m, 2H). MS (m/z) 508,1 $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 35.

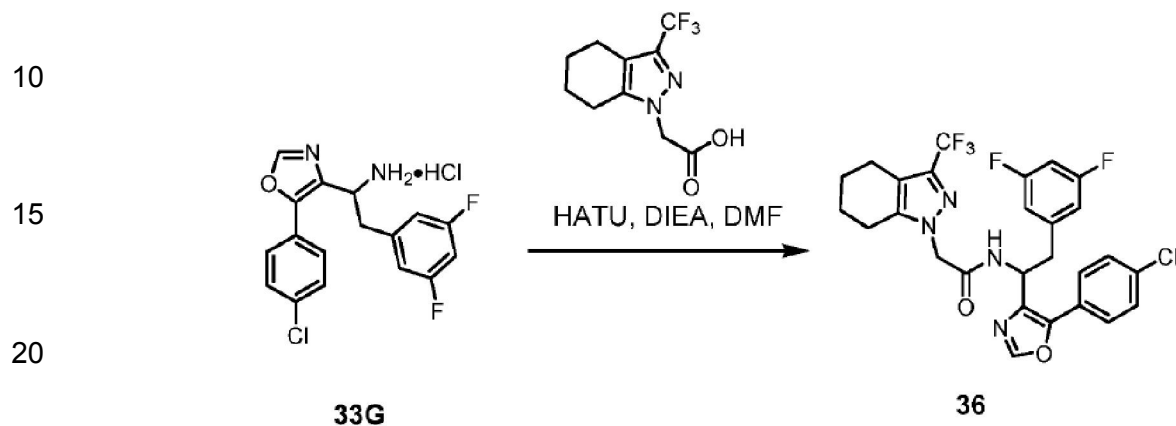


65 Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-metoxi-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (**35**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto **5F** del Ejemplo 5 utilizando **33G** y ácido 2-(5-metoxi-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,13

(s, 1H), 8,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,89 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,35 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,17 - 2,98 (m, 2H). MS (m/z) 523,1 $[M+H]^+$.

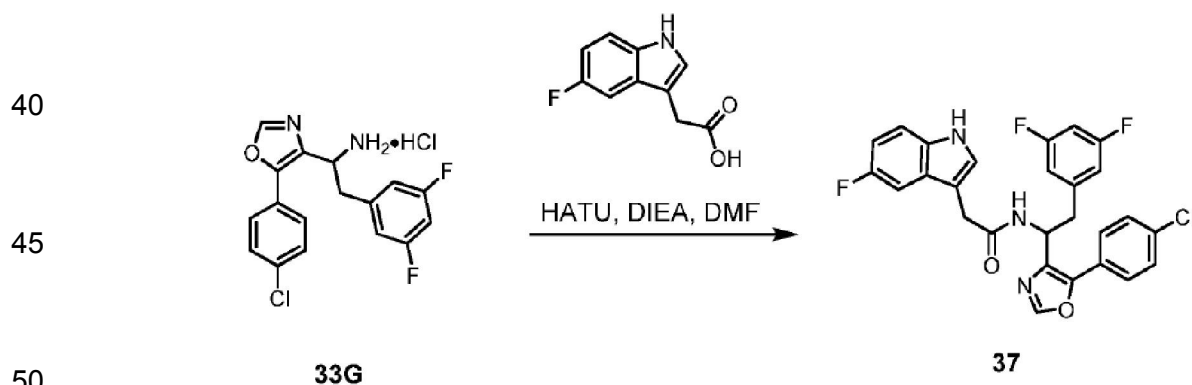
5 Ejemplo 36.



25 Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**36**):

30 El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto **5F** del Ejemplo 5 utilizando **33G** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,41- 5,30 (m, 1H), 4,80 - 4,64 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 13,4, 6,8$ Hz, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,63 (s, 4H). MS (m/z) 565,1 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 37.

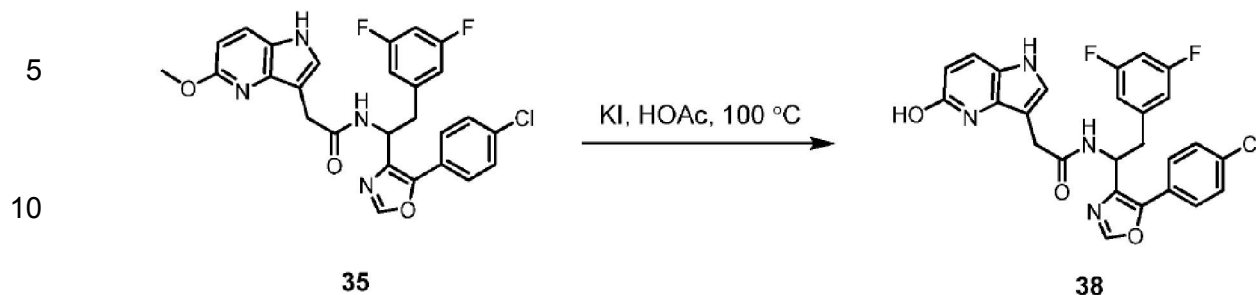


Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**37**):

55 El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto **5F** del Ejemplo 5 utilizando **33G** y ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,88 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 6,91 - 6,83 (m, 4H), 5,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 13,3, 7,0$ Hz, 1H). MS (m/z) 510,1 $[M+H]^+$.

60 Ejemplo 38.

65



Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (**38**):

El compuesto del título se preparó según el método presentado para la síntesis del compuesto 22 del Ejemplo 22 utilizando **35**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,32 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 25,7, 8,2$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J = 26,5, 8,2$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,23 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,23 - 3,04 (m, 2H). MS (m/z) 509,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39.

A continuación, se ilustran formas farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ("Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

30

(i) Comprimido 1	mg/comprimido
Compuesto X =	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelosa sódica	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	3,0
	300,0

35

40

(ii) Comprimido 2	mg/comprimido
Compuesto X =	20,0
Celulosa microcristalina	410,0
Almidón	50,0
Glicolato sódico de almidón	15,0
Estearato de magnesio	5,0
	500,0

45

50

(iii) Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X =	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón pregelatinizado	120,0
Estearato de magnesio	3,0
	600,0

55

60

65

(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)	mg/ml
Compuesto X = (forma de ácido libre)	1,0
Fosfato sódico dibásico	12,0
Fosfato sódico monobásico	0,7
Cloruro sódico	4,5
Solución de hidróxido sódico 1,0 N (ajuste del pH a 7,0-7,5)	c.s.p.
Agua para inyectables	c.s.p. 1 ml

	(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	mg/ml
5	Compuesto X = (forma de ácido libre)	10,0
	Fosfato sódico monobásico	0,3
	Fosfato sódico dibásico	1.1
	Polietilenglicol 400	200,0
	Solución de hidróxido sódico 1,0 N (ajuste del pH a 7,0-7,5)	c.s.p
10	Agua para inyectables	c.s.p. 1 ml

	(vi) Aerosol	mg/recipiente
15	Compuesto X =	20,0
	Ácido oleico	10,0
	Tricloromonofluorometano	5.000,0
	Diclorodifluorometano	10.000,0
	Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

20 Las formulaciones anteriormente indicadas pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica farmacéutica.

25 Debe interpretarse que el uso de los términos "un" y "una" y "el/la" y referencias similares en el contexto de la presente divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) incluye tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, tal como, preferente) proporcionados en el presente documento, pretende solamente ilustrar adicionalmente el contenido de la divulgación y no representa una limitación al alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debería interpretarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la presente divulgación.

35 En el presente documento se describen formas de realización alternativas de la divulgación reivindicada, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para la puesta en práctica de la invención reivindicada. De entre éstas, las variaciones de las formas de realización divulgadas resultarán evidentes para los expertos en la materia tras leer la divulgación precedente. Los inventores esperan que los expertos empleen tales variaciones según corresponda (por ejemplo, modificando o combinando características o formas de realización), y los inventores conciben que la invención se practique de manera distinta a la descrita específicamente en el presente documento.

40 Además, la invención abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

45 El uso de valores numéricos individuales se indica como aproximaciones como si los valores estuvieran precedidos por el término "aproximadamente". Del mismo modo, los valores numéricos en los diversos intervalos especificados en la presente solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se indican como aproximaciones como si los valores mínimos y máximos dentro de los intervalos indicados estuvieran ambos precedidos por el término "aproximadamente". De esta manera, las variaciones por encima y por debajo de los intervalos indicados pueden utilizarse para conseguir sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los intervalos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" cuando hace referencia a un valor numérico tendrá su significado simple y común para un experto en la materia con la que la materia objeto divulgada está más estrechamente relacionada o la técnica pertinente para el intervalo o elemento en cuestión. El grado de ampliación del límite numérico riguroso depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que tendrá un determinado grado de variación sobre el rendimiento de la materia objeto reivindicada, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la materia. Tal como se utiliza en el presente documento, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar cómo servirá el uso del término "aproximadamente" para ampliar un intervalo o valor numérico particular. Por lo tanto, como cuestión general, "aproximadamente" amplía el valor numérico. Además, la divulgación de intervalos está pensada como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo, más la ampliación del intervalo proporcionada por el uso del término "aproximadamente". Por lo tanto, la mención de intervalos de valores en el presente documento pretende solamente servir de método abreviado para referirse individualmente a cada valor independiente incluido en el intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor

independiente queda incorporado en la memoria descriptiva como si se mencionase individualmente en el presente documento.

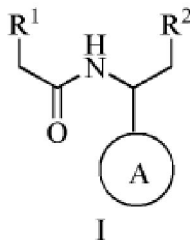
- 5 Debe entenderse que cualquier intervalo, relación e intervalo de relaciones que puede estar formado por, o derivarse de, cualquiera de los datos divulgados en el presente documento representan formas de realización adicionales de la presente divulgación y quedan incluidos como parte de la divulgación como si se expusieran explícitamente. Esto incluye los intervalos que puedan formarse que incluyen o no un límite superior y/o inferior finito. Por consiguiente, un experto en la materia más estrechamente relacionada con un intervalo, relación o intervalo de relaciones particular entenderá que tales valores pueden derivarse de modo inequívoco de los datos presentados en el presente documento.
- 10

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula I:

5

10



15

en el que:

20

A es un N-heteroarilo de 5 miembros, en el que el N-heteroarilo de 5 miembros está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^2 ;

R^1 es un heteroarilo bicíclico o heteroarilo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico, o heteroarilo tricíclico de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 ;

25

R^2 es un fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^4 ;

Z^1 está seleccionado de entre alquilo(C_3-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclo y aril alquilo(C_1-C_6)-, en el que cualquier arilo, heteroarilo, heterociclo y aril alquilo(C_1-C_6)- de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^{1a} o Z^{1b} y en el que cualquier alquilo(C_3-C_8) de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^{1a} ;

30

cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre carbociclo(C_3-C_7), halógeno, $-CN$, $-OR_{n1}$, $-OC(O)R_{p1}$, $-OC(O)NR_{q1}R_{r1}$, $-SR_{n1}$, $-S(O)R_{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R_{p1}$, $-S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$, $-NR_{q1}R_{r1}$, $-NR_{n1}COR_{p1}$, $-NR_{n1}CO_2R_{p1}$, $-NR_{n1}CONR_{q1}R_{r1}$, $-NR_{n1}S(O)_2R_{p1}$, $-NR_{n1}S(O)_2OR_{p1}$, $-NR_{n1}S(O)_2NR_{q1}R_{r1}$, NO_2 , $-C(O)R_{n1}$, $-C(O)OR_{n1}$ y $-C(O)NR_{q1}R_{r1}$;

35

cada Z^{1b} está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6) y carbociclo(C_3-C_5) en el que cualquier alquilo(C_1-C_6) y carbociclo(C_3-C_5) de Z^{1b} está opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos;

cada Z^2 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), halógeno y -Oalquilo(C_1-C_3);

40

cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), carbociclo(C_3-C_7), halógeno, $-CN$, $-OR_{n2}$, $-OC(O)R_{p2}$, $-OC(O)NR_{q2}R_{r2}$, $-SR_{n2}$, $-S(O)R_{p2}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R_{p2}$, $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$, $-NR_{q2}R_{r2}$, $-NR_{n2}COR_{p2}$, $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$, $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$, $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$, $-NR_{n2}S(O)_2OR_{p2}$, $-NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$, NO_2 , $-C(O)R_{n2}$, $-C(O)OR_{n2}$ y $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$, en el que cualquier carbociclo(C_3-C_7) y alquilo(C_1-C_6) de Z^3 está opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos;

cada Z^4 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), halógeno y $-OR_{n3}$, en el que cualquier alquilo(C_1-C_6) de Z^4 está opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos;

45

cada R_{n1} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C_1-C_6), alquenoilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) y carbociclo(C_3-C_7);

cada R_{p1} está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), alquenoilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) y carbociclo(C_3-C_7);

50

cada uno de R_{q1} y R_{r1} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C_1-C_6), alquenoilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) y carbociclo(C_3-C_7), o R_{q1} y R_{r1} forman, junto con el nitrógeno al que están fijados, un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros;

cada R_{n2} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C_1-C_6), alquenoilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) y carbociclo(C_3-C_7);

55

cada R_{p2} está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), alquenoilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) y carbociclo(C_3-C_7);

cada uno de R_{q2} y R_{r2} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C_1-C_6), alquenoilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6) y carbociclo(C_3-C_7), o R_{q2} y R_{r2} forman, junto con el nitrógeno al que están fijados, un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros; y

cada R_{n3} está seleccionado independientemente de entre H, alquilo(C_1-C_3), haloalquilo(C_1-C_3), y carbociclo(C_3-C_7);

60

o una sal del mismo;

siempre que el compuesto no sea 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(2-fenil-1-(4-feniloxazol-2-il)etil)acetamida.

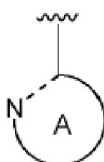
65

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que A

(i) está seleccionado de entre imidazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, imidazol-4-ilo y oxazol-4-ilo, en el que cada uno del imidazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, imidazol-4-ilo y oxazol-4-ilo está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^2 ;

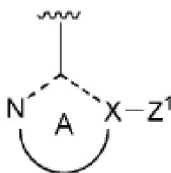
(ii) está seleccionado de entre imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo e imidazol-4-ilo, en el que cada uno del imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo e imidazol-4-ilo está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^2 ;

(iii) es



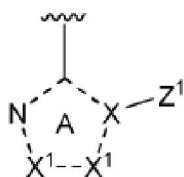
en el que el enlace discontinuo es un enlace sencillo o doble de manera que el anillo A es aromático, A está sustituido con un grupo Z^1 y opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^2 ;

(iv) es



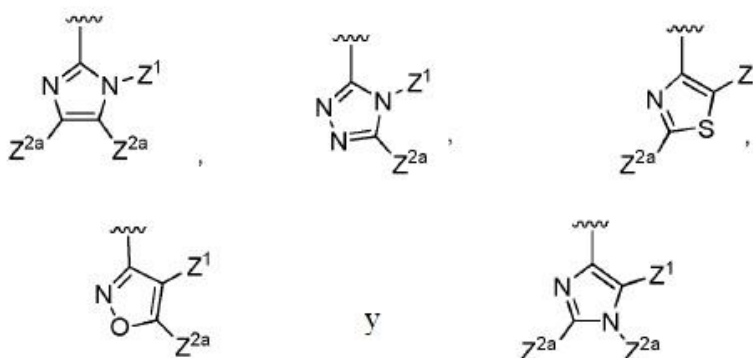
en el que los enlaces discontinuos son enlaces sencillos o dobles de manera que el anillo A es aromático, X es N o C, y en el que A está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^2 ; o

(v) es



en el que X es N o C, cada X^1 está seleccionado independientemente de entre N, NZ^{2a} , O, S y CZ^{2a} , los enlaces discontinuos están seleccionados de entre enlaces sencillos y dobles de manera que el anillo A es aromático, y Z^{2a} está seleccionado de entre H y Z^2 .

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que A está seleccionado de entre



en el que cada Z^{2a} está seleccionado independientemente de entre Z^2 y H.

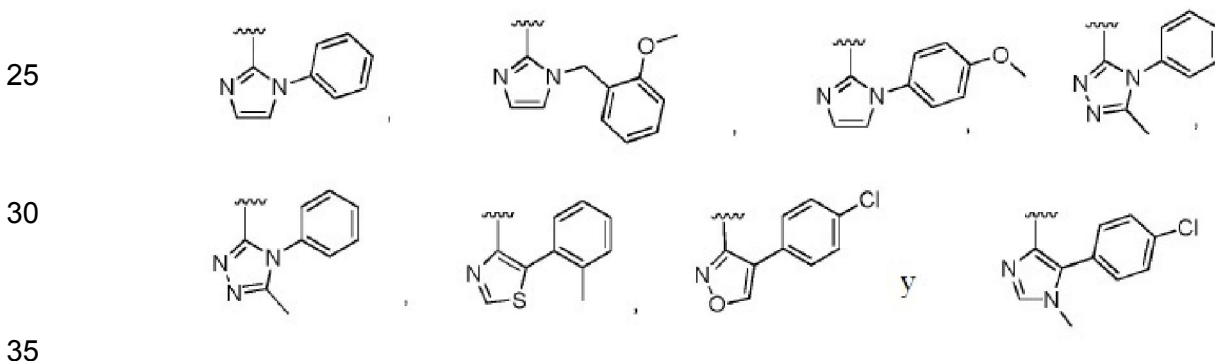
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que cada Z^1 está

- 5 (i) seleccionado independientemente de entre alquilo(C_3-C_8), arilo, heteroarilo y aril alquilo(C_1-C_6)-, en el que cualquier arilo, heteroarilo y aril alquilo(C_1-C_6) de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^{1a} o Z^{1b} , y en el que cualquier alquilo(C_3-C_8) de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^{1a} ;
- (ii) seleccionado independientemente de entre alquilo(C_3-C_8), arilo y aril alquilo(C_1-C_6)-, en el que cualquier arilo y aril alquilo(C_1-C_6) de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^{1a} o Z^{1b} , y en el que cualquier alquilo(C_3-C_8) de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^{1a} ; o
- 10 (iii) seleccionado independientemente de entre fenilo y bencilo, en el que cualquier fenilo y bencilo de Z^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^{1a} o Z^{1b} .

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre halógeno y $-OR_{n1}$, cada Z^{1b} es alquilo(C_1-C_6), y en el que R_{n1} es alquilo(C_1-C_6), por ejemplo cada Z^{1a} está seleccionado independientemente de entre cloro y metoxi, y cada Z^{1b} es metilo.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que cada Z^2 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_3), por ejemplo Z^2 es metilo.

7. Compuesto según la reivindicación 1 en el que A está seleccionado de entre



8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en el que cualquier fenilo o heteroarilo de 5 miembros de R^2 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^4 , por ejemplo, en el que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^4 .

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que cada Z^4 es halógeno, por ejemplo en el que cada Z^4 es fluoro.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que cada R^2 es 3,5-difluorofenilo.

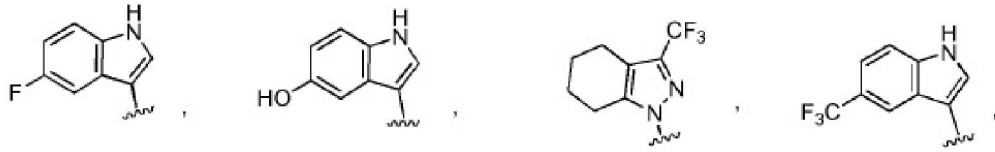
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R^1 es

- 50 (i) heteroarilo bicíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 ;
- (ii) heteroarilo bicíclico, en el que el heteroarilo bicíclico tiene de 4 a 12 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos dentro del sistema anular heteroarilo bicíclico, y en el que el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 ;
- 55 (iii) indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, benzo[d]imidazolilo y pirrolo[3,2-b]piridinilo, en el que cualquier indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazol, benzo[d]imidazolilo y pirrolo[3,2-b]piridinilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 ; o
- (iv) indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-ilo, benzo[d]imidazol-1-ilo y 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-ilo, en el que cualquier indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-ilo, benzo[d]imidazol-1-ilo y 1H-pirrolo[3,2-b]piridina-3-ilo de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Z^3 .

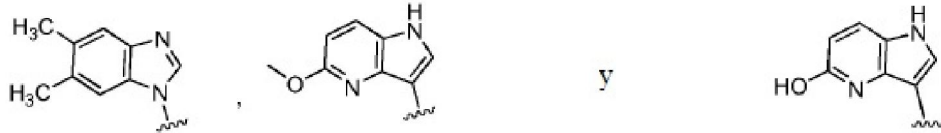
60 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre alquilo(C_1-C_6), halógeno y OR_{n2} , en el que cualquier alquilo(C_1-C_6) de Z^3 está opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos y en el que R_{n2} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), por ejemplo en el que cada Z^3 está seleccionado independientemente de entre fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metilo y metoxi.

65 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R^1 está seleccionado de entre:

5



10



15

14. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

