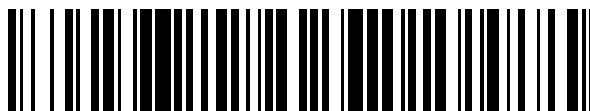


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 309**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 31/18	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 471/10	(2006.01)		
C07D 233/64	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2014 PCT/US2014/064465**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073310**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2014 E 14861810 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3068390**

54 Título: **Derivados de piperazina-imidazol y métodos de uso de los mismos para mejorar la farmacocinética de un fármaco**

30 Prioridad:
12.11.2013 WO PCT/CN2013/086923

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2020

73 Titular/es:
**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:
**COBURN, CRAIG, A.;
MALETIC, MILANA, M.;
LUO, YUNFU;
QI, ZHIQI;
YU, TINGTING y
SOLL, RICHARD**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 742 309 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina-imidazol y métodos de uso de los mismos para mejorar la farmacocinética de un fármaco

5 **Antecedentes de la invención**

El sistema enzimático de citocromo P450 (CYP450) es responsable de la biotransformación de fármacos de sustancias activas a metabolitos inactivos que pueden excretarse del cuerpo. Además, el metabolismo de determinados fármacos por CYP450 puede alterar su perfil de PK y dar como resultado niveles subterapéuticos en plasma de esos fármacos a lo largo del tiempo. En el área de terapia antivírica, esto puede conducir a resistencia del virus al fármaco.

El virus que provoca síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) es conocido por diversos nombres, incluyendo virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de los que se han identificado dos familias definidas, VIH-1 y VIH-2. Muchos inhibidores de VIH, incluyendo inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos son metabolizados por CYP450. Esta actividad metabólica puede conducir a farmacocinética desfavorable, que requiere la administración más frecuente y/o de mayores dosis de lo que es óptimo.

Muchos fármacos, incluyendo algunos inhibidores de la proteasa de VIH, se acompañan ahora de otros agentes que mejoran la exposición del fármaco, denominándose habitualmente la interacción entre fármacos "refuerzo". Las publicaciones internacionales n.º WO 2006/108879, WO 2007/034312 y WO 2008/010921; publicación de patente de los Estados Unidos n.º US 2009/0175820; y patente de los Estados Unidos n.º 7.919.488 describen compuestos útiles como potenciadores farmacocinéticos.

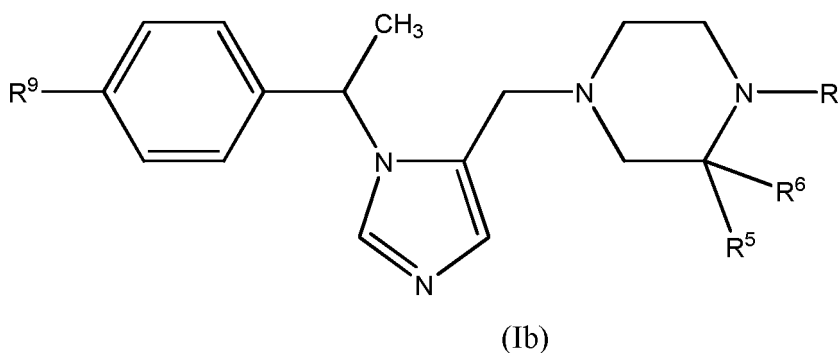
Ritonavir, un agente de refuerzo habitual, se usa ampliamente con agentes de VIH y es un inhibidor de la proteasa de VIH en sí mismo que ejerce su efecto de refuerzo mediante la inhibición del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y transportadores de fármacos de p-glicoproteína. Ritonavir, sin embargo, está asociado con determinados riesgos, incluyendo hepatotoxicidad, hiperlipidemia y efectos gastrointestinales desfavorables.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de imidazol unidos a piperazina, a composiciones que comprenden dichos compuestos, solos o junto con otros fármacos, y a los compuestos para usarlos en la mejora de las farmacocinéticas de un fármaco. Los compuestos de la invención son útiles en medicina humana y veterinaria para inhibir CYP3A4 y para mejorar las farmacocinéticas de un compuesto terapéutico que se metaboliza por CYP3A4.

Descripción detallada de la invención

La invención incluye un género de compuestos que tienen la fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R³ se selecciona entre Y, -O-Y, -C(O)-Y, -(alquileo C₁-C₆)-Y, -(alquileo C₁-C₆)-C(O)-Y, -(alquileo C₁-C₆)-C(O)-O-Y y -(alquileo C₁-C₆)-O-Y, en donde cada Y se selecciona independientemente entre:

- 50
- (1) alquilo C₁-C₆,
 - (2) haloalquilo C₁-C₆,
 - (3) hidroxialquilo C₁-C₆,
 - (4) ciclohaloalquilo C₃-C₆,
 - (5) cicloalquilo C₃-C₆,

(6) fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido hasta con cuatro grupos R⁷,
 (7) heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar
 opcionalmente sustituido hasta con cuatro grupos R⁷, y

5 (8) heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde
 dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros puede formar opcionalmente un espirociclo con
 un grupo cicloalquilo C₃-C₆ u otro grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y en donde dicho
 grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros y dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10
 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo hasta con cuatro
 10 grupos R⁷, que pueden ser iguales o diferentes, y en donde un átomo de carbono del anillo de un grupo
 heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo;

R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, fenilo, -C(O)N(R⁸)₂ y -C(O)-Z, en donde Z se selecciona entre piperidinilo,
 piperazinilo y morfolinilo y en donde dicho Z está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, y el fenilo está
 opcionalmente sustituido con -N(R⁸)₂,

15 R⁶ es H;

cada vez que aparece R⁷ y cada vez que aparece R⁹ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆,
 fenilo, bencilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -CH₂-(heteroarilo 5 o 6 miembros), heterocicloalquilo de 5 o 6
 miembros, -CH₂-(heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros), hidroxialquilo C₁-C₆,

20 haloalquilo C₁-C₆, halo, -CN, -N(R⁸)₂, -(alquilenos C₁-C₆)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -C(O)OR⁸, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -
 (alquilenos C₁-C₆)-C(O)OR⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-SR⁸, -(alquilenos C₁-C₆)-S(O)₂R⁸ y -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)N(R⁸)₂, en
 donde dichos grupos fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros pueden estar
 opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, hidroxialquilo C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆, halo, -CN, -N(R⁸)₂ y
 -OR⁸; y

25 cada vez que aparece R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o bencilo opcionalmente sustituido con uno o
 dos grupos metoxi ("Realización E1").

En otra realización (Realización E2"), la invención incluye compuestos de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos, en donde R⁹ es -F o -CN y R³, R⁵ y R⁶ se identifican como en la Realización E1.

30 En otra realización (Realización E3"), la invención incluye compuestos de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos, en donde R³ es tiazolilo sustituido con -(alquilenos C₁-C₆)-S(O)₂R⁸, R⁵ es H y R⁶ es H, y R⁹
 se identifica como en la Realización E1 o en la Realización E2.

35 En otra realización (Realización E4"), la invención incluye compuestos de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos, en donde R³ es fenilo, R⁵ es -C(O)-Z, en donde Z se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo
 y morfolinilo y en donde dicho Z está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, y R⁶ es H, y R⁹ se identifica
 como en la Realización E1 o en la Realización E2.

40 En otra realización (Realización E5"), la invención incluye compuestos de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos, en donde R³ es -C(O)-Y, Y se selecciona entre (1) alquilo C₁-C₆, (2) ciclobutilo, (3) fenilo, (4)
 piridinilo, y (5) tetrahidro-2H-piran-4-ilo, R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₄ y fenilo, y R⁶ es H, y R⁹ se identifica
 como en la Realización E1 o en la Realización E2.

45 En otra realización (Realización E6"), la invención incluye compuestos de fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos, en donde
 R³ se selecciona entre hidroxialquilo C₁-C₆, -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)-Y, -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)-O-Y y -(alquilenos C₁-
 C₆)-O-Y, donde Y es alquilo C₁-C₆;

y

50 R⁵ es H y R⁶ es H, y R⁹ se identifica como en la Realización E1 o en la Realización E2.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (Ib) están en forma sustancialmente pura.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen las siguientes:

55 (a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) La composición farmacéutica de (a), que comprende además uno o más compuestos terapéuticos que son
 metabolizados por CYP3A, preferentemente CYP3A4.

60 (c) La composición farmacéutica de (b), en donde el compuesto terapéutico es un fármaco anti-VIH,
 preferentemente el fármaco o fármacos anti-VIH se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la
 proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos e
 inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos.

65 (d) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de Fórmula (Ib) y (ii) un compuesto terapéutico
 metabolizado por CYP3A4 que es un fármaco anti-VIH; en donde el compuesto de Fórmula (Ib) y el compuesto
 terapéutico metabolizado por CYP3A4 se emplean cada uno en una cantidad que hace a la combinación eficaz
 para inhibir la replicación de VIH o para tratar la infección por VIH y/o reducir la probabilidad o gravedad de los

síntomas de la infección por VIH.

(e) La combinación de (d), en donde el compuesto terapéutico metabolizado por CYP3A4 se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos.

5 (f) Un compuesto de Fórmula (Ib) para su uso en la inhibición de la replicación del VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto: (i) un compuesto de Fórmula (Ib) y (ii) uno o más fármacos anti-VIH.

(g) Un compuesto de Fórmula (Ib) para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y/o reducción de la probabilidad o gravedad de los síntomas de infección por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto (i) un compuesto de Fórmula (Ib) y (ii) uno o más fármacos anti-VIH.

10 (h) El compuesto para su uso de (g), en donde el fármaco o fármacos anti-VIH se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

(i) La composición farmacéutica de (c) o la combinación de (d) o (e) para su uso en la inhibición de la replicación del VIH en un sujeto.

15 (j) La composición farmacéutica de (b) o (c) o la combinación de (d) o (e) para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y/o reducción de la probabilidad o gravedad de los síntomas de infección por VIH en un sujeto.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y tratamientos expuestos en (a)-(j) más arriba, y los usos expuestos en el párrafo anterior, en donde el compuesto de la presente invención que se emplea en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o características de los compuestos descritos anteriormente. En todas estas realizaciones, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, según sea apropiado. Se entiende que las referencias a compuestos incluirían el compuesto en su presente forma así como en diferentes formas, tales como polimorfos.

25 Adicionalmente, se ha de entender que las realizaciones de composiciones y tratamientos provistos como (a) a (j) en lo que antecede han de entenderse como que incluyen todas las realizaciones de los compuestos, incluyendo aquellas realizaciones que son el resultado de combinaciones de realizaciones.

30 En el presente documento, se puede hacer referencia a los compuestos de Fórmula (Ib) por estructura química y/o por nombre químico. En el caso en el que se proporcionan tanto la estructura como el nombre de un compuesto de Fórmula (Ib) y se halla que existe una discrepancia entre la estructura química y el nombre químico correspondiente, se entiende que predominará la estructura química.

35 Los ejemplos de los compuestos de Fórmula (Ib) incluyen los compuestos tal como se exponen en lo sucesivo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones y abreviaturas

40 Los términos usados en el presente documento tienen su significado ordinario y el significado de tales términos es independiente en cada aparición de los mismos. No obstante y excepto cuando se indique lo contrario, las siguientes definiciones son de aplicación por toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Se pueden usar de forma intercambiable nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico usando tanto una estructura química como un nombre químico y existe ambigüedad entre la estructura y el nombre, prevalece la estructura. Estas definiciones son de aplicación independientemente de si un término se usa por sí mismo o junto con otros términos, a menos que se indique de otro modo. Por lo tanto, la definición de "alquilo" es de aplicación a "alquilo" así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "-O-alquilo", etc.

50 Como se usan en el presente documento, y por toda la presente la presente divulgación, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderán como que tienen los siguientes significados:

Un "sujeto" es un ser humano o un mamífero no humano. En una realización, un sujeto es un ser humano. En otra realización, un sujeto es un primate. En otra realización, un sujeto es un mono. En otra realización más, el sujeto es un perro, gato, caballo, cerdo, hámster u otro animal de compañía.

55 La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a: (i) una cantidad administrada de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para inhibir CYP3A4 en un sujeto, (ii) las cantidades administradas de cada uno de una combinación de: (A) un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un compuesto terapéutico metabolizado por CYP3A4 en donde las cantidades administradas son eficaces juntas para producir el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado cuando se administran a un sujeto. En una realización, el paciente padece de una infección por VIH o SIDA y el compuesto terapéutico es un agente anti-VIH. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad eficaz se puede referir a cada agente individual o a la combinación como un todo, en donde las cantidades de todos los agentes administrados son conjuntamente eficaces, pero en donde el agente componente de la combinación puede no encontrarse presente de forma individual en una cantidad eficaz.

65

El término "prevenir", como se usa en el presente documento con respecto a una infección vírica por VIH o el SIDA, se refiere a reducir la probabilidad o la gravedad de la infección por VIH o el SIDA.

5 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En diferentes realizaciones, un grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆) o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (alquilo C₁-C₄). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, isopentilo, *n*-hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alquilenilo-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo es ramificado. Salvo que se indique de otro modo, un grupo alquilo está sin sustituir.

20 El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquenilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, *n*-pentenilo, octenilo y decenilo. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alquilenilo-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. La expresión "alquenilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Salvo que se indique de otro modo, un grupo alquenilo está sin sustituir.

30 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquinilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquinilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 2-butenilo y 3-metilbutinilo. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alquilenilo-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. La expresión "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Salvo que se indique de otro modo, un grupo alquinilo está sin sustituir.

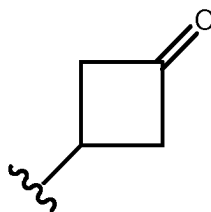
45 El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido con un enlace. Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-. En una realización, un grupo alquilenilo tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilenilo tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilenilo es ramificado. En otra realización, un grupo alquilenilo es lineal. En una realización, un grupo alquilenilo es -CH₂-. La expresión "alquilenilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilenilo C₃-C₅" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono.

55 El término "alquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo, tal como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha sustituido con un enlace. Los ejemplos de grupos alquenileno incluyen -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CH- y -CH(CH₃)CH=CH-. En una realización, un grupo alquenileno tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenileno tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenileno es ramificado. En otra realización, un grupo alquenileno es lineal. La expresión "alquenileno C₂-C₆" se refiere a un grupo alquenileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquenileno C₃-C₅" se refiere a un grupo alquenileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono.

65 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arilo contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define en el presente documento. En una realización, un grupo arilo puede estar opcionalmente

condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoílo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización, un grupo arilo es fenilo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo arilo está sin sustituir.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo mono- o multicíclico, no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En una realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El término "cicloalquilo" también incluye un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define en el presente documento. En una realización, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. La expresión "cicloalquilo de 3 a 6 miembros" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. Un átomo de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo cicloalquilo (al que también se hace referencia en el presente documento como grupo "cicloalcanoílo") incluye, ciclobutanoílo:



El término "CYP3A", como se usa en el presente documento, se refiere a todos los miembros conocidos de la subfamilia 3A de la superfamilia de genes de citocromo P450. CYP3A incluye, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43. En una realización, el gen CYP3A es CYP3A4.

El término "halo", como se usa en el presente documento, significa -F, -Cl, -Br o -I. En una realización, el grupo halo es F.

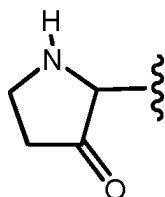
El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido con un halógeno. En una realización, un grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo haloalquilo está sustituido con de 1 a 3 átomos de F. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl y -CCl₃. La expresión "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido con un grupo -OH. En una realización, un grupo hidroxialquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH y -CH₂CH(OH)CH₃. La expresión "hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, N o S y los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es bicíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. Un grupo heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono en el anillo, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido. El término "heteroarilo" también incluye un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de benceno. Los ejemplos de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares, y todas las formas isoméricas de los mismos. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares. En una realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo comprende un grupo heteroarilo de 5 a 6

miembros condensado con un anillo de benceno. Salvo que se indique de otro modo, un grupo heteroarilo está sin sustituir.

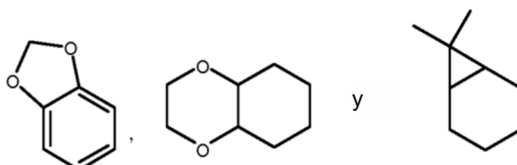
- 5 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de 3 a aproximadamente 11 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, S, N o Si, y el resto de los átomos en el anillo son átomos de carbono. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un carbono en el anillo, un átomo de silicio en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, el grupo heterocicloalquilo es bicíclico y tiene de 9 o 10 átomos en el anillo. En otra realización más, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo. Cualquier grupo -NH en un anillo heterocicloalquilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) y similares; tales grupos heterocicloalquilo protegidos se consideran parte de la presente invención. El término "heterocicloalquilo" también incluye un grupo heterocicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen oxetanilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, delta-lactama, delta-lactona y similares, y todos los isómeros de los mismos.
- 25 Un átomo de carbono en el anillo de un grupo heterocicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de un grupo heterocicloalquilo de este tipo es:



- 30 En una realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros. La expresión "cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo. La expresión "cicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo bicíclico que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo. Salvo que se indique de otro modo, un grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

40 El término "VIH", como se usa en el presente documento, se refiere genéricamente a todas las especies conocidas del virus HIV, incluyendo, pero sin limitación, HIV-1 y HIV-2.

- La expresión "sustituyente de sistema de anillo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye a un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. "Sustituyente de sistema de anillo" también puede querer decir un único resto que sustituye simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillo. Ejemplos de tal resto son metilendioxi, etilendioxi, -C(CH₃)₂- y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



- 50 El término "sustituido" quiere decir que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituyen con una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos

estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

5 La expresión "en forma sustancialmente pura", como se usa en el presente documento, se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya aislado a partir de un proceso de síntesis (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción), una fuente natural, o una combinación de los mismos. La expresión "en forma sustancialmente pura", también se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), en una pureza suficiente para poder caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

10 También se debe tener en cuenta que cualquier carbono, así como heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas de este documento, se supone que tienen el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

20 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto quiere decir que el grupo se encuentra en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, Nueva York.

25 Cuando cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, alquilo C₁-C₆, R², R⁸, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (Ib), su definición en cada aparición es independiente de su definición cada una de las otras apariciones, a menos que se indique de otro modo.

30 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

35 También se describen profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" quiere decir un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede tener lugar por varios mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tal como, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre.

40 Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di alquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C₂-C₃), y similares. De forma análoga, si un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco se puede formar mediante la sustitución de uno o más de los átomos de hidrógeno de los grupos alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcocarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcocarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α-amino-alquilo (C₁-C₄), α-amino-alquilen (C₁-C₄)-arilo, arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato) o un fosfato de estructura PO₃M₂ donde M es sodio o potasio.

60 Si un compuesto de Fórmula (Ib) incorpora un grupo funcional de amina, se puede formar un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonil-, RO-carbonil-, NRR'-carbonil- donde R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, un α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY¹ en donde Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY²)Y³ en donde Y² es alquilo (C₁-C₄) e Y³ es alquilo (C₁-C₆); carboxi alquilo (C₁-C₆); amino-alquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆); -C(Y⁴)Y⁵ en donde Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino morfolino (C₁-C₆); piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico que se obtienen por esterificación del grupo hidroxilo de un compuesto hidroxilo, en donde el resto no carbonilo de la porción ácido carboxílico de la agrupación éster se selecciona de entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *t*-butilo, sec-butilo o *n*-butilo), alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-(alquilo C₁₋₄) o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato se pueden esterificar adicionalmente mediante, por ejemplo, un alcohol C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo, o mediante un 2,3-di acil (C₆₋₂₄) glicerol.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. "Solvato" quiere decir una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Un "hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es agua.

Uno o más compuestos de la invención se pueden convertir opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo así como a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen por E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTechoras. , 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico comporta disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura más alta que la ambiente, y enfriar la solución a una tasa suficiente para formar cristales que se aíslan entonces por métodos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo, la espectroscopía de IR, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Los compuestos de Fórmula (Ib) pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula (Ib) en el presente documento incluye referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de otro modo. El término "sal o sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (Ib) contiene tanto un resto básico, tal como, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable (es decir, no tóxica, fisiológicamente aceptable). En otra realización, la sal es distinta de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales de los compuestos de Fórmula (Ib) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (Ib) con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso, seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son analizados, por ejemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web).

Las sales básicas ilustrativas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilamina, *t*-butil amina, colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, decilo, cloruros, bromuros y yoduros de laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se tiene por objeto que la totalidad de tales sales de ácidos y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, por

cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tales como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También se pueden preparar compuestos estereoquímicamente puros mediante el uso de materiales de partida quirales o mediante el empleo de técnicas de resolución de sal. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (Ib) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar directamente usando técnicas cromatográficas quirales.

También es posible que los compuestos de fórmula (Ib) existan en formas tautoméricas diferentes, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Si un compuesto de Fórmula (Ib) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas *cis* y *trans*, así como sus mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentos de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración *S* o *R* tal como se define en las recomendaciones de la *IUPAC* de 1974. El uso de los términos "sal", tiene por objeto ser igualmente de aplicación a la sal de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros o racematos de los compuestos de la invención.

En los compuestos de Fórmula (Ib), los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la Fórmula genérica Ib. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (*H*) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula (Ib) enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno sustituidos con deuterio.

Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula (Ib), y de las sales de los compuestos de Fórmula (Ib), pretenden incluirse en la presente invención.

Las siguientes abreviaturas se usan a continuación y tienen los siguientes significados: AcOH es ácido acético; Boc es *tert*-butiloxycarbonilo, (Boc) $_2$ O o Boc $_2$ O es anhídrido de Boc; *n*-BuLi es *n*-butil litio; *t*-BuNO $_2$ o *t*-BuONO es nitrito de *tert*-butilo; Cbz es carboxibencilo; DCM es diclorometano; DIEA es *N,N*-diisopropiletilamina; DMF es dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; Et $_3$ N o TEA es trietilamina; HMPA es hexametilfosforamida; HOAc es ácido acético; HPLC es cromatografía líquida a alta presión; KSCN es tiocianato potásico; LCMS es cromatografía líquida-espectrometría de masas; LDA es diisopropilamida de litio; MeCN es acetonitrilo; MeI es yodometano; MeOH es metanol; MS es espectroscopía de masas; NaBH(OAc) $_3$ es triacetoxi borohidruro sódico; RMN es espectroscopía de resonancia magnética nuclear; PCy $_3$ es triciclohexilfosfina; Pd(OAc) $_2$ es acetato de paladio (II); Pd $_2$ (dba) $_3$ es tris dibencilidenoacetona dipaladio; EP es éter de petróleo; PG es grupo protector; Pd/C es paladio sobre carbono; Prep es preparativa; *ta* es temperatura ambiente; TBAF es fluoruro de *n*-tetrabutylamonio; TFA es ácido trifluoroacético; TLC es cromatografía de capa fina; TMSCN es cianuro de trimetilsililo; Ts es 4-toluenosulfonilo; THF es tetrahidrofurano; % en peso es porcentaje en peso; y X-phos es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

Usos de los derivados de piperazina imidazol

Los compuestos de la invención son útiles en medicina humana y veterinaria para inhibir CYP3A4. Además, los compuestos de la invención son útiles para mejorar las farmacocinéticas de un compuesto terapéutico que se metaboliza por CYP3A4.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula (Ib) que inhiben CYP3A. Los usos de los compuestos de Fórmula (Ib) descritos en el presente documento incluyen inhibir CYP3A, que puede ser útil para aumentar las farmacocinéticas de compuestos que se metabolizan por CYP3A.

- 5 La presente invención también incluye un compuesto de Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de CYP3A4 en un sujeto.

Inhibición de CYP3A4

- 10 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de CYP3A4 en un sujeto.

- 15 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede ser, o se cree que es, útil para inhibir otros miembros de CYP3A en un sujeto. En una realización, el CYP3A que se inhibe es CYP3A5. En otra realización, el CYP3A que se inhibe es CYP3A7. En otra realización, el CYP3A que se inhibe es CYP3A4.

Mejora de la farmacocinética de un compuesto terapéutico que es metabolizado por CYP3A4

- 20 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora de la farmacocinética de un compuesto terapéutico que es metabolizado por CYP3A4.

- 25 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede ser, o se cree que es, útil para mejorar la farmacocinética de un compuesto terapéutico que es metabolizado por otros miembros de CYP3A. En una realización, el compuesto terapéutico es metabolizado por CYP3A5. En otra realización, el compuesto terapéutico es metabolizado por CYP3A7. En otra realización, el compuesto terapéutico es metabolizado por CYP3A43.

- 30 En una realización, el compuesto terapéutico cuya farmacocinética se mejora es un fármaco anti-VIH.

En otra realización, el compuesto terapéutico cuya farmacocinética se mejora es un inhibidor de la proteasa del VIH.

- 35 En otra realización más, el compuesto terapéutico cuya farmacocinética se mejora es un inhibidor de la integrasa del VIH.

En otra realización, el compuesto terapéutico cuya farmacocinética se mejora es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (INTI).

- 40 En otra realización más, el compuesto terapéutico cuya farmacocinética se mejora es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI).

Tratamiento o prevención de la infección por VIH

- 45 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la infección por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto: (i) un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) uno o más fármacos anti-VIH. En una realización, la presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del SIDA en un sujeto que comprende administrar al sujeto: (i) un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) uno o más fármacos anti-VIH.

- 50 Las composiciones y combinaciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar un sujeto que padece una infección en relación con cualquier genotipo de VIH.

- 55 En una realización, la infección por VIH que se trata es VIH-1.

En otra realización, la infección por VIH que se trata es VIH-2.

En otra realización, la infección por VIH que se trata se ha transformado en SIDA.

- 60 **Terapia de combinación**

- 65 Cuando se administra una combinación de un compuesto de Fórmula (Ib) y uno o más fármacos anti-VIH a un sujeto, el compuesto de Fórmula (Ib) y fármaco anti-VIH puede administrarse en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, simultáneamente, conjuntamente, simultáneamente y similares. Las cantidades de los diversos principios activos en dicha terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades de dosificación diferentes) o las mismas cantidades (las mismas cantidades de dosificación). Por tanto, para fines de ilustración no

limitantes, un compuesto de Fórmula (Ib) y el fármaco o fármacos anti-VIH pueden estar presentes en cantidades fijas (cantidades de dosificación) en una única unidad de dosificación (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares).

5 En una realización, el compuesto de Fórmula (Ib) se administra durante un tiempo en el que el fármaco o fármacos anti-VIH ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

10 En otra realización, cuando se administran en combinación con un compuesto de Fórmula (Ib), el fármaco o fármacos anti-VIH se administran en dosis menores que las dosis empleadas habitualmente cuando dichos agentes se utilizan como monoterapia para tratar la infección por VIH. Una dosificación menor o una administración menos frecuente del fármaco o fármacos anti-VIH pueden reducir la toxicidad de terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

15 En una realización, el al menos un compuesto de Fórmula (Ib) y el fármaco o fármacos anti-VIH están presentes en la misma composición. En una realización, esta composición es adecuada para su administración oral. En otra realización, esta composición es adecuada para su administración intravenosa. En otra realización, esta composición es adecuada para su administración subcutánea. En otra realización más, esta composición es adecuada para su administración parenteral.

20 En una realización, la administración de un compuesto de Fórmula (Ib) y el fármaco o fármacos anti-VIH puede inhibir la resistencia de la infección por VIH a uno o más de los agentes que se administran.

Fármacos anti-VIH

25 Un "fármaco anti-VIH", como se define en el presente documento, es cualquier agente que sea directa o indirectamente eficaz en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH u otra enzima necesaria para la replicación de o la infección por VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, y/o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA. Se entiende que un fármaco anti-VIH es eficaz para tratar, prevenir o retardar el inicio o la progresión de la infección por VIH o el SIDA y/o enfermedades o afecciones que surgen de los mismos o que están asociadas con los mismos. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I) puede administrarse eficazmente, ya sea en periodos de preexposición y/o postexposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más fármacos anti-VIH seleccionados de fármacos anti-VIH, inmunomoduladores, antiinfecciosos, útiles para tratar la infección por VIH o el SIDA. En la Tabla A a continuación, se enumeran antiviricos del VIH.

Tabla A

Nombre	Tipo
abacavir, ABC, Ziagen®	INTI
abacavir + lamivudina, Epzicom®	INTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	INTI
amprenavir, Agenerase®	IP
atazanavir, Reyataz®	IP
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	INTI
CMX-157	INTI
darunavir, Prezista®	IP
ddC, zalcitabina, didesoxicitidina, Hivid®	INTI
ddl, didanosina, didesoxiinosina, Videx®	INTI
ddl (con recubrimiento entérico), Videx EC®	INTI
delavirdina, DLV, Rescriptor®	INNTI
Dolutegravir	IP
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	INNTI
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	INNTI + INTI
Elvitegravir	IIIn
emtricitabina, FTC, Emtriva®	INTI
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	INTI
emvirina, Coactinon®	INNTI
enfuvirtida, Fuzeon®	FI
didanosina con recubrimiento entérico, Videx EC®	INTI
etravirina, TMC-125	INNTI
fosamprenavir de calcio, Lexiva®	IP

(continuación)

Nombre	Tipo
indinavir, Crixivan®	IP
lamivudina, 3TC, Epivir®	INTI
lamivudina + zidovudina, Combivir®	INTI
lopinavir	IP
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	IP
maraviroc, Selzentry®	IE
nelfinavir, Viracept®	IP
nevirapina, NVP, Viramune®	INNTI
raltegravir, MK-0518, Isentress®	IIn
rilpivirina, TMC-278	INNTI
Rilpivirina + emtricitabina + tenofovir, Complera	INNTI + INTI
ritonavir, Norvir®	IP
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	IP
estavudina, d4T, dideshidrodexosimidina, Zerit®	INTI
tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF, Viread®	INTI
tipranavir, Aptivus®	IP
IE = inhibidor de la entrada; IF = inhibidor de la fusión; IIn = inhibidor de la integrasa; IP = inhibidor de la proteasa; INTI = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; INNTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos enumerados en la tabla se usan en forma de sal; por ejemplo, sulfato de abacavir, sulfato de indinavir, sulfato de atazanavir, mesilato de nelfinavir.	

En una realización, el o los fármacos anti-VIH se seleccionan de raltegravir, lamivudina, abacavir, ritonavir, dolutegravir, atazanavir, elvitegravir y lopinavir.

- 5 En otra realización más, el compuesto de fórmula (Ib) se usa en combinación con un fármaco anti-VIH que es atazanavir y opcionalmente uno o más fármacos anti-VIH adicionales.

En otra realización, el compuesto de fórmula (Ib) se usa en combinación con un fármaco anti-VIH que es darunavir y opcionalmente uno o más fármacos anti-VIH adicionales.

- 10 En otra realización, el compuesto de fórmula (Ib) se usa en combinación con al menos dos fármacos anti-VIH que son darunavir y raltegravir.

- 15 En otra realización, el compuesto de fórmula (Ib) se usa en combinación con al menos dos fármacos anti-VIH que son atazanavir y raltegravir.

En otra realización más, el compuesto de fórmula (Ib) se usa en combinación con al menos dos fármacos anti-VIH que son ritonavir y lopinavir.

- 20 En otra realización, el compuesto de fórmula (Ib) se usa en combinación con al menos tres fármacos anti-VIH que son lopinavir, ritonavir y raltegravir.

- 25 En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (i) un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (iii) uno o más fármacos anti-VIH adicionales seleccionados de lamivudina, abacavir, ritonavir y lopinavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las cantidades presentes de los componentes (i) y (iii) son conjuntamente eficaces para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en el sujeto que lo necesite.

- 30 En otra realización, La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en un sujeto, que comprende administrar al sujeto (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) uno o más fármacos anti-VIH adicionales seleccionados de raltegravir, lamivudina, abacavir, atazanavir, darunavir, ritonavir y lopinavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35

Los fármacos anti-VIH y otros agentes se emplearán normalmente en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales como se indica en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosificaciones descritas en el Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57ª edición (2003), la 58ª edición (2004),

la 59ª edición (2005) y similares. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones son los mismos que los expuestos anteriormente.

Las dosis y el régimen de dosificación de los otros agentes usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH pueden ser determinados por el médico encargado, teniendo en cuenta las dosis y el régimen de dosificación aprobados en el prospecto; la edad, el sexo y el estado general de salud del sujeto; y el tipo y la gravedad de la infección vírica o la enfermedad o el trastorno relacionado. Cuando se administran en combinación, el compuesto o compuestos de Fórmula (Ib) y el otro agente o agentes se pueden administrar simultáneamente (es decir, en la misma composición o en composiciones separadas una inmediatamente después de la otra) o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación se proporcionan en diferentes programas de dosificación, por ejemplo, un componente se administra una vez al día y otro componente se administra cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas son diferentes, por ejemplo, una es un comprimido y una es una cápsula. Un kit que comprende las formas de dosificación separadas es, por lo tanto, ventajoso.

Composiciones y administración

Debido a su actividad, los compuestos de Fórmula (Ib) son útiles en medicina veterinaria y humana. Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de Fórmula (Ib) son útiles para: inhibir CYP3A4; mejorar la farmacocinética de un compuesto terapéutico que es metabolizado por CYP3A4; y en combinación con uno o más agentes anti-VIH para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto que lo necesite.

Cuando se administran a un sujeto, los compuestos de Fórmula (Ib) se pueden administrar como un componente de una composición que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (Ib) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención, los principios activos se administrarán normalmente en una mezcla con materiales portadores adecuados seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas (bien cargadas con sólido, cargadas con semi-sólido o cargadas con líquido), polvos para su constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95 por ciento de composición de la invención. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración oral.

Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes, se pueden mencionar para su uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. También se pueden incluir cuando sea adecuado agentes edulcorantes y aromatizantes y conservantes.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden incluir soluciones en agua o en agua-propilenglicol para inyección parenteral.

Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que está previsto que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el principio activo se dispersa de forma homogénea en la misma como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, de este modo, solidificar.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, por ejemplo, la actividad antivírica y similares. Las formas farmacéuticas adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de velocidades de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y

conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

En una realización, los compuestos de Fórmula (Ib) se administran por vía oral.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (Ib) se administran por vía intravenosa.

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (Ib) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (Ib) está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades eficaces de los componentes activos.

Las composiciones pueden prepararse según métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 % del compuesto o compuestos de Fórmula (Ib) en peso o volumen. En diversas realizaciones, las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % del compuesto o compuestos de Fórmula (Ib) en peso o volumen.

Los compuestos de Fórmula (Ib) pueden administrarse por vía oral en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) al día, en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en dosis individuales o divididas. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 miligramos del principio activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 miligramos del principio activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que se va a tratar. El nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier sujeto particular pueden variar y dependerán de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a terapia.

Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. En una realización, la dosificación diaria se administra en una porción. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en dos dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en tres dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En otra realización más, la dosificación diaria total se administra en cuatro dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de Fórmula (Ib) se regularán según el criterio del médico a cargo considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del sujeto así como la gravedad de los síntomas que se traten. Las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionados de entre los enumerados anteriormente en el presente documento. En consecuencia, en una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (i) un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un compuesto terapéutico que es metabolizado por CYP3A4; y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (i) un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) uno o más fármacos anti-VIH; y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las cantidades en la composición son juntas eficaces para tratar la infección por VIH.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más fármacos anti-VIH, en donde dichos fármacos anti-VIH se seleccionan de raltegravir, lamivudina, abacavir, atazanavir, darunavir, lopinavir y ritonavir.

En una realización más, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y raltegravir.

Kits

En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de

Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un compuesto terapéutico que es metabolizado por CYP3A4. En una realización, los compuestos de Fórmula (Ib) y el compuesto terapéutico que es metabolizado por CYP3A4 se proporcionan en el mismo recipiente. En una realización, los compuestos de Fórmula (Ib) y el compuesto terapéutico que es metabolizado por CYP3A4 se proporcionan en recipientes separados.

5 En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos un fármaco anti-VIH enumerado anteriormente, en donde las cantidades de los dos o más principios activos dan como resultado un efecto terapéutico deseado. En una realización, los compuestos de Fórmula (Ib) y el o los fármacos anti-VIH se proporcionan en el mismo recipiente. En una realización, los compuestos de Fórmula (Ib) y el o los fármacos anti-VIH se proporcionan en recipientes separados.

Métodos para preparar los compuestos de Fórmula (Ib)

15 Los compuestos de Fórmula (Ib) pueden prepararse a partir de materiales de partida conocidos o que pueden prepararse fácilmente, siguiendo métodos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Métodos útiles para preparar los compuestos de Fórmula (Ib) se exponen a continuación en los Ejemplos. Rutas de síntesis alternativas y estructuras análogas serán evidentes a los expertos en la materia de la síntesis orgánica.

20 Un experto en la materia la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) puede requerir protección de ciertos grupos funcionales (es decir, derivatización con propósitos de compatibilidad química con una condición de reacción en particular). Los grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales de estos compuestos y métodos para su instalación y retirada son bien conocidos en la técnica de la química orgánica. Puede encontrarse un resumen de muchos de estos métodos en Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999).

25 Un experto en la materia de la síntesis orgánica también reconocerá que una vía para la síntesis de los compuestos de Fórmula (Ib) puede ser más deseable dependiendo de la elección de los sustituyentes anexos. Además, un experto en la materia reconocerá que, en algunos casos, el orden de las reacciones puede diferir del que se presenta en el presente documento para evitar incompatibilidades de grupos funcionales y, por lo tanto, ajustar la vía de síntesis en consecuencia.

30 La preparación de algunos intermedios útiles para preparar los compuestos de Fórmula (Ib) se ha descrito en la bibliografía y en compendios tales como "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" ediciones I, II y III, publicadas por Elsevier y editadas por A.R. Katritzky & R. JK Taylor. La manipulación de los patrones de sustitución requeridos también se ha descrito en la bibliografía química disponible como se resume en compendios tales como "Comprehensive Organic Chemistry" publicado por Elsevier y editado por DH R. Barton y W. D. Ollis; "Comprehensive Organic Functional Group Transformations" editado por A.R. Katritzky & R. JK Taylor y "Comprehensive Organic Transformation" publicado por Wily-CVH y editado por R. C. Larock.

35 Los compuestos de Fórmula (Ib) pueden contener uno o más átomos de silicio. En general, los compuestos contemplados en esta invención pueden prepararse usando la metodología carba-análoga, a menos que se indique otra cosa. Puede encontrarse una revisión reciente de la síntesis de compuestos que contienen silicio en "Silicon Chemistry: from Atom to Extended Systems", Ed P. Jutz & U. Schubert; ISBN 978-3-527-30647-3. Se ha descrito la preparación de aminoácidos que contienen sililo. Véase Bolm et al., *Angew. Chem. Int Ed.*, 39:2289 (2000). Descriptions of improved cellular update (Giralt, *J. Am. Chem. Soc.*, 128:8479 (2006)) y se ha descrito el procesamiento metabólico reducido de compuestos que contienen sililo (Johansson et al., *Drug Metabolism & Disposition*, 38:73 (2009)).

40 Los materiales de partida usados y los intermedios preparados usando los métodos que se exponen en los Esquemas A-L se pueden aislar y purificar, si así se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

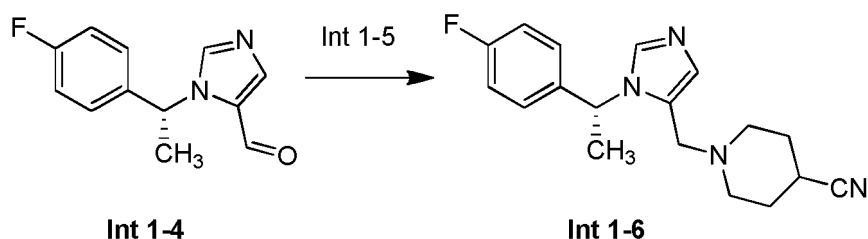
Ejemplos

Métodos generales

45 Se usaron, tal como se recibieron, disolventes, reactivos e intermedios que están disponibles en el mercado. Los reactivos e intermedios que no están disponibles en el mercado se prepararon de la manera que se describe a continuación. Se obtuvieron espectros de ¹H RMN en un Varian VRMN System 400 (400 MHz) y se indican como ppm campo abajo a partir de Me₄Si con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertzios indicadas entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de CL/EM, el análisis se realizó usando un espectrómetro de masas Agilent 6110A MSD o un Applied Biosystems API-100 y una columna Shimadzu SCL-10A LC: platino Altech C18, 3 micrómetros, 33 mm x 7 mm de DI; flujo de gradiente: 0 minutos - 10 % de CH₃CN, 5 minutos - 95 % de CH₃CN, 5-7 minutos - 95 % de CH₃CN, 7 minutos - parada. Se dan el tiempo de retención y el ion del patrón observado. Se

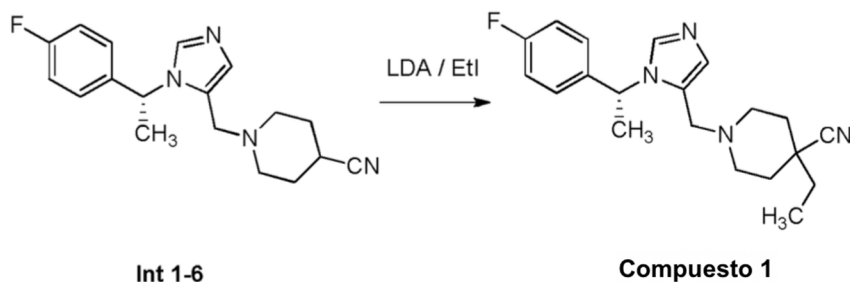
ml de HCl/EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 2,12 g de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró a sequedad y se usó directamente en la siguiente etapa. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 3,40~3,32 (m, 2H), 3,23~3,17 (m, 3H), 2,26~2,21 (m, 2H), 2,10~2,01 (m, 2H).

5 Etapa D - Preparación del Int 1-6



10 A una suspensión agitada del compuesto Int **1-5** (2,12 g) en 30 ml de THF seco se le añadieron el compuesto Int **1-4** (2,7 g, 12,4 mmol), exceso $\text{Ti}(\text{OPr})_4$, MgSO_4 y Na_2CO_3 . La mezcla se agitó en un baño de aceite a 70 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después a la suspensión de la mezcla en agitación se le añadió exceso de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna para proporcionar 3,3 g de un sólido de color amarillo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,01~6,98 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 5,62 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,57~2,49 (m, 4H), 2,23~2,08 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,76~1,70 (m, 3H). **MS** (ESI) m/z ($M+1$): 313.

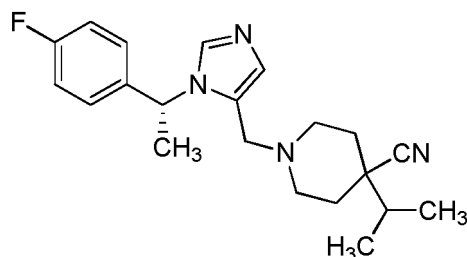
15 Etapa E - Preparación del Compuesto 1



20 El compuesto Int **1-6** (0,322 g, 1,03 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se desgasificó 5 veces con N_2 . La solución se enfrió a -70 °C y después se inyectaron cuidadosamente en la solución 0,9 ml de LDA (1,5 M en THF). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, después se inyectó yodoetano (0,2162 g, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h más, se añadió metanol para interrumpir la reacción y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se re-disolvió en 5 ml de MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 198 mg de un sólido de color blanco. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,41~4,35 (m, 1H), 4,24 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,11 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,14 (t, $J = 15,6$ Hz, 2H), 1,95~1,86 (m, 5H), 1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,05 (s, 3H). **MS** (ESI) m/z ($M+1$): 341.

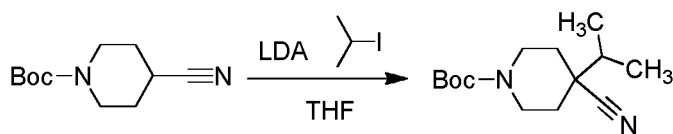
30 Ejemplo 2 (ilustrativo)

(R)-1-((1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-4-isopropilpiperidin-4-carbonitrilo (**Compuesto 2**)



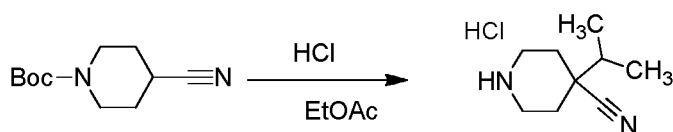
35

Etapa A - Preparación del Int 2-1

**Int 2-1**

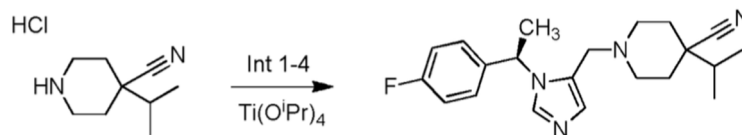
Se disolvió N-Boc-4-cianopiperazina (1,46 g, 66,9 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se desgasificó 5 veces con N_2 . La solución se enfrió a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ y después se inyectaron cuidadosamente en la solución 5,5 ml de LDA (1,5 M en THF, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, después se inyectó 2-yodopropano (1,36 g, 80,3 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h más, se añadió metanol para interrumpir la reacción y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó en columna para proporcionar 2,11 g de un sólido de color blanco. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 4,20~4,02 (m, 2H), 2,98~2,76 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,58 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Etapa B - Preparación del Int 2-2

**Int 2-1****Int 2-2**

A una solución del compuesto **Int 2-1** (0,52 g, 2,47 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadieron cuidadosamente 10 ml de HCl/EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 0,50 g de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró a sequedad y se usó directamente en la siguiente etapa. (Rendimiento: 100 %). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 3,50 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,14 (dt, $J_1 = 13,6$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 2H), 2,25 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,85~1,75 (m, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

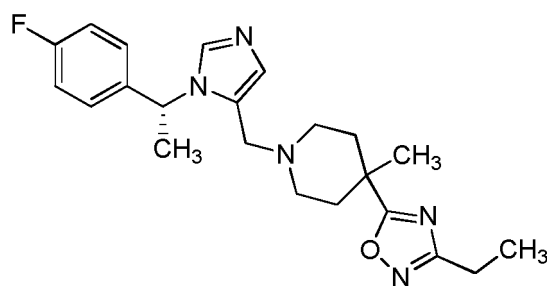
Etapa C - Preparación del Compuesto 2

**Int 2-2****Compuesto 2**

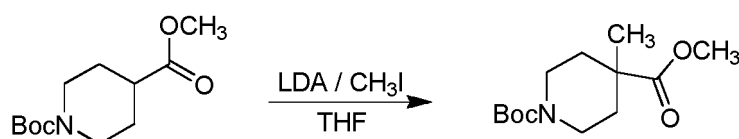
A una suspensión agitada del compuesto **Int 2-2** (0,5 g) en 15 ml de THF seco se le añadieron el compuesto **Int 1-4** (0,37 g, 1,69 mmol), exceso de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, MgSO_4 y Na_2CO_3 . La mezcla se agitó en un baño de aceite a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después a la suspensión de la mezcla en agitación se le añadió exceso de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se re-disolvió en 5 ml de metanol, se filtró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 357 mg de un sólido de color blanco. Rendimiento: 54,2 %. **MS** (ESI) m/z ($M+1$): 355. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,32 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,99 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,82 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,14 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,82 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 3 (ilustrativo)

(R)-3-etil-5-(1-((1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-4-metilpiperidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol (**Compuesto 9**)



Etapa A - Preparación del Int 9-1



5

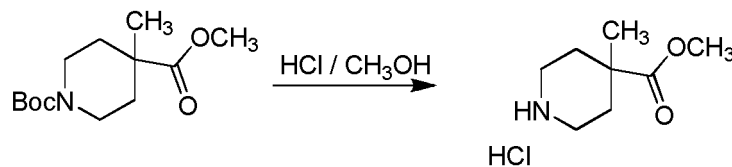
Int 9-1

10

A la solución de LDA 2 M (39 ml, 77,12 mmol) en THF (150 ml) se le añadió piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4-metilo (15 g, 61,73 mmol) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, después se añadió una solución de Mel (17 g, 122,2 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (EP:AE = 10:1) para dar el **Int 9-1** (10 g, 63 %). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 3,69-3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,94-2,99 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32-1,36 (m, 2H), 1,18 (s, 3H). **MS (APCI)**: M/Z (M+1) 258,2.

15

Etapa B - Preparación del Int 9-2



Int 9-1

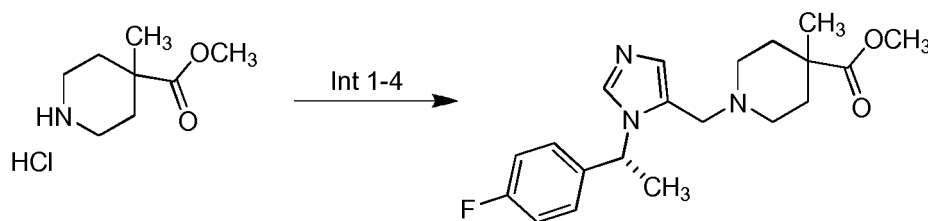
Int 9-2

20

La solución del **Int 9-1** (7,0 g, 27,24 mmol) en HCl 4 M/MeOH (20 ml) se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el **Int 9-2** (4,6 g, 88 %). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): δ 3,74 (s, 3H), 3,25-3,36 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). **MS (APCI)**: M/Z (M+1) 158,2.

25

Etapa C - Preparación del Int 9-3



Int 9-2

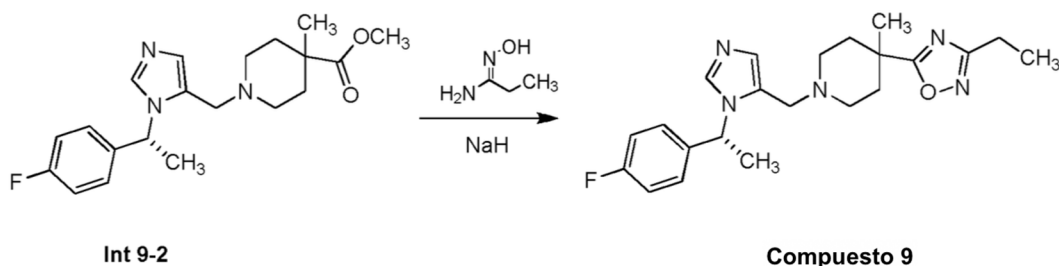
Int 9-3

30

A la solución del **Int 9-2** (1,0 g, 5,59 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron NaHCO_3 (570 mg, 6,89 mmol), **Int 1-4** (885 mg, 5,59 mmol) y $\text{Ti}(\text{EtO})_4$ (3,14 g, 13,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. Se añadió $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (1,95 g, 9,18 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se vertió en H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (EP:AE=10:1) para dar el **Int 9-3** (1,0 g, 62 %). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,58 (s, 1H), 6,91-7,01 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,11 (c, $J = 13,2\text{ Hz}$, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 4H), 1,74 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). **MS (APCI)**: M/Z (M+1) 360,2.

35

Etapa D - Preparación del Compuesto 9

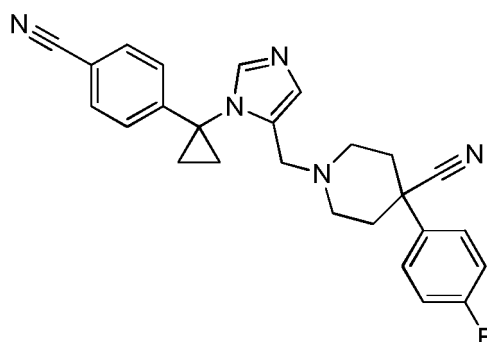


- 5 A una mezcla de NaH (34 mg, 0,84 mmol) en THF (3 ml) se le añadió N'-hidroxipropionimidamida (74 mg, 0,84 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió el **Int 9-2** (300 mg, 0,84 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 9 (60 mg, rendimiento del 18 %). **¹H RMN** (CD₃OD): δ 9,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 5,94 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,18-3,19 (m, 2H), 2,72-2,77 (m, 4H), 2,35-2,42 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 5H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **MS (APCI):** M/Z (M+1) 398,2
- 10

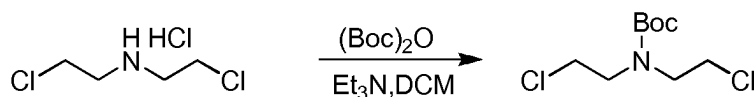
Ejemplo 4 (ilustrativo)

1-((1-(1-(4-cianofenil)ciclopropil)-1H-imidazol-5-il)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-carbonitrilo (**Compuesto 12**)

15

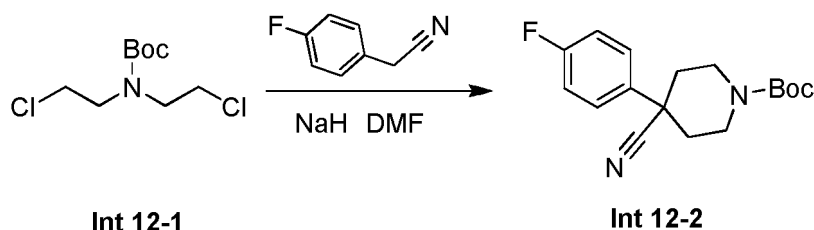


Etapa A - Preparación del Int 12-1



- 20 Se dispersó clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (8,72 g, 48,8 mmol, 1 equiv.) en 150 ml de **DCM**, y después a la mezcla en agitación se le añadieron 3 equiv. de Et₃N (aprox. 15 ml). Se añadió exceso de (Boc)₂O a la mezcla en agitación en un baño de hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se lavó con agua, se diluyó con una solución de ácido cítrico, y una solución saturada de Na₂CO₃ por turnos. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó en columna para proporcionar 8,3 g de un residuo de aceite. **¹H RMN (CDCl₃)** δ 3,67~3,58 (m, 8H), 1,46 (s, 9H).
- 25

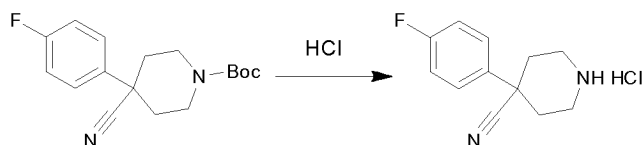
Etapa B - Preparación del Int 12-2



A una solución de mezcla del compuesto **Int 12-1** (1,21 g, 5 mmol, 1 equiv.) y 4-fluorofenil acetonitrilo (675 mg, 5 mmol,

1 equiv.) en DMF anhidra se le añadió en porciones NaH (400 mg, al 60 % en aceite mineral, 10 mmol, 2 equiv.) en un baño de hielo. Después, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna para proporcionar 1,01 g de un sólido de color blanco. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,44~7,41 (m, 2H), 7,11~7,06 (m, 2H), 4,26 (a, 2H), 3,16 (a, 2H), 2,07 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,89 (dt, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa C - Preparación del Int 12-3

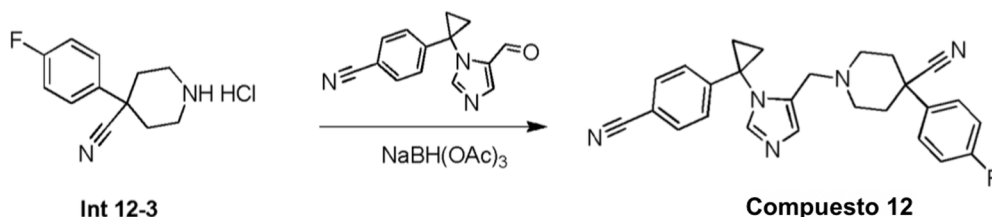


Int 12-2

Int 12-3

10 A una solución de **Int 12-2** (0,35 g, 1,16 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadieron cuidadosamente 10 ml de HCl/EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 0,28 g de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró a sequedad y se usó directamente en la siguiente etapa. (Rendimiento: 100 %).

15 Etapa D - Preparación del Compuesto 12



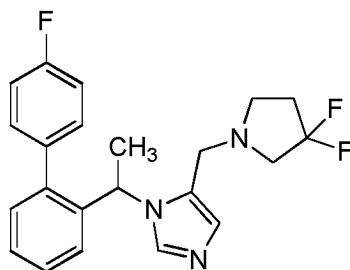
Int 12-3

Compuesto 12

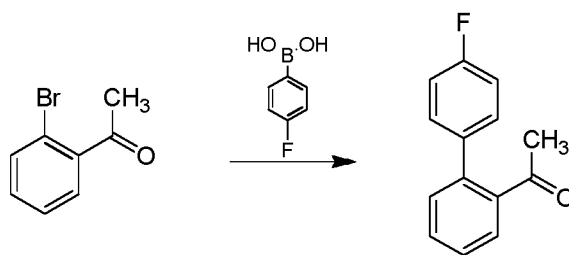
20 A una suspensión agitada de **Int 12-3** (el residuo de la etapa C, 0,28 g) en 30 ml de THF seco se le añadieron el compuesto 6 (0,2886 g, 1,21 mmol), exceso de $\text{Ti}(\text{OPr})_4$, MgSO_4 y Na_2CO_3 . La mezcla se agitó a 70°C durante 4 h y después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después a la suspensión de la mezcla en agitación se le añadió exceso de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se re-disolvió en 5 ml de metanol y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 302,5 mg de un sólido de color blanco. **MS** (ESI) m/z ($M+1$): 426,0. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,71~3,66 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,87 (s, 4H), 1,35 (s, 2H).

30 **Ejemplo 16 (ilustrativo)**

5-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)-1-(1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-1H-imidazol (**Compuesto 16**)



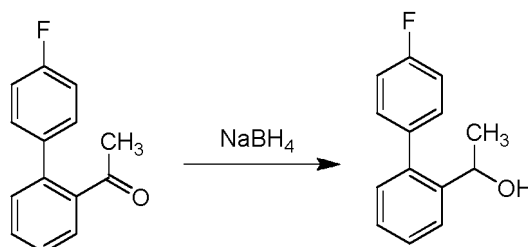
35 Etapa A - Preparación del Int 16-1

**Int 16-1**

5 Una mezcla desgasificada de 2-bromoacetofenona (11 g, 54,9 mmol), ácido fenilborónico (8,0 g, 65,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4 g, 5,49 mmol) y carbonato sódico (11,6 mg, 110 mmol) se añadió a DME (100 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EP:EtOAc = 100:1) para dar el **Int 16-1** (8,0 g). ¹H RMN (CDCl₃): 7,47-7,54 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,08-7,12 (m, 2H), 2,03 (s, 1H). **MS (APCI)**: M/Z (M+1) 215,1.

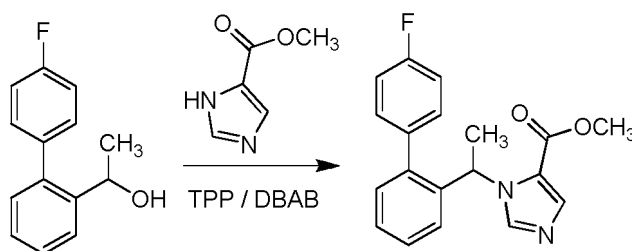
Etapa B - Preparación del Int 16-2

10

**Int 16-1****Int 16-2**

15 A una solución de **Int 16-1** (4 g, 18,6 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió NaBH₄ (0,825 g, 22,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x) y salmuera (1x) y después se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para dar el **Int 16-2** (3,5 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,64-7,66 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 4,09-4,94 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6 Hz, 3H). **MS (APCI)**: M/Z (M+1) 217,1.

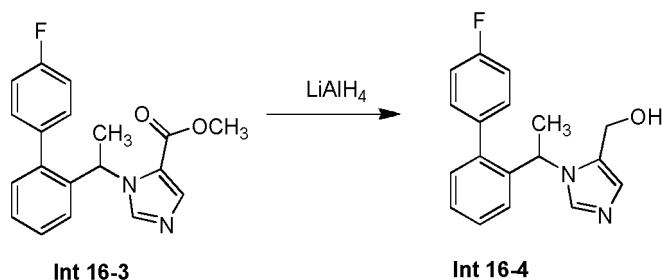
20 Etapa C - Preparación del Int 16-3

**Int 16-2****Int 16-3**

25 A una solución de 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (3,79 g, 30,09 mmol) y PPh₃ (9,46 g, 36,11 mmol) en THF (60 ml) se le añadió el **Int 16-2** (6,5 g, 30,09 mmol) a -20 °C, y después se añadió una solución de DBAD (8,3 g, 36,11 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. A la solución se le añadió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el **Int 16-3** (2 g, 20 %). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 6,95-7,06 (m, 4H), 6,67-6,32 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H). **MS (APCI)**: M/Z (M+1) 325,1.

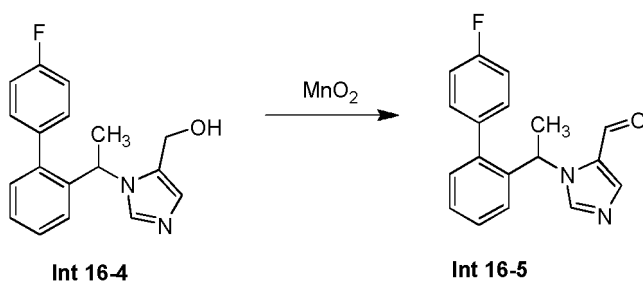
30

Etapa D - Preparación del Int 16-4



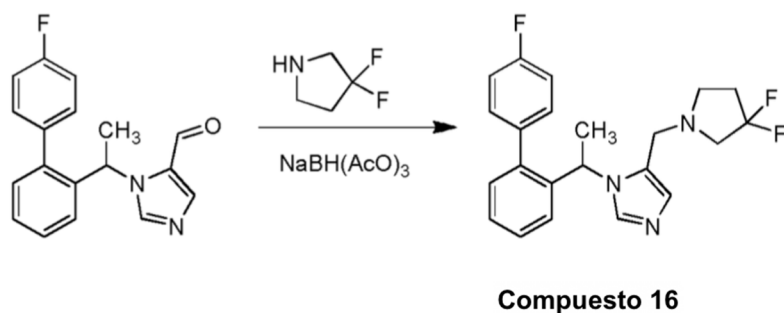
5 A una suspensión de LiAlH_4 (117 mg, 3,088 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución del **Int 16-3** (500 mg, 1,54 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y después se inactivó con agua (0,3 ml), una solución al 15 % de NaOH (0,3 ml) y agua (2 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 . El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el **Int 16-4** (400 mg). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): δ 8,80 (s, 1H), 7,34-7,48 (m, 9H), 5,80-5,86 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). **MS (APCI)**: M/Z ($M+1$) 297,1.

10 Etapa E - Preparación del Int 16-5



15 A una solución del **Int 16-4** (500 mg, 1,68 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió MnO_2 (1,46 mg, 16,83 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió y se filtró. El filtrado se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el **Int 16-5** (400 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **MS (APCI)**: M/Z ($M+1$) 295,1.

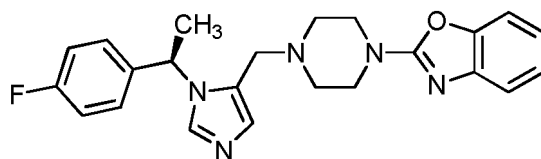
20 Etapa F - Preparación del Compuesto 16



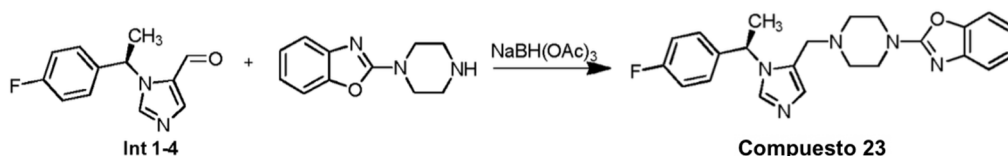
25 Una mezcla del **Int 16-5** (150 mg, 0,51 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (216 mg, 1,02 mmol), DIEA (130 mg, 1,02 mmol) y 3,3-difluoropiperidina (60 mg, 0,56 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC para dar el **Compuesto 16** (99 mg, 55,8 %). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): δ : 8,94 (s, 1H), 7,44-7,54 (m, 4H), 7,21-7,32 (m, 5H), 6,00 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,31-3,34 (m, 2H), 2,52-2,80 (m, 4H), 2,14-2,25 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). **MS (APCI)**: M/Z ($M+1$) 386,1.

30 **Ejemplo 17 (ilustrativo)**

(R)-2-(4-((1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol (**Compuesto 23**)



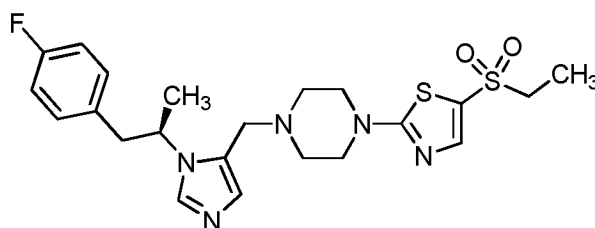
Etapa A - Preparación del Compuesto 23



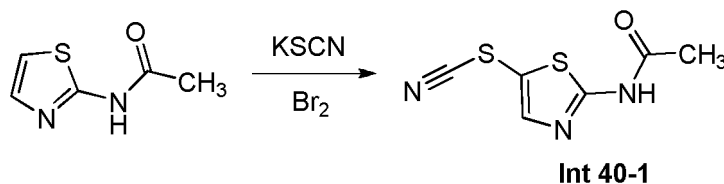
5 Una mezcla del compuesto **Int 1-4** (100 mg, 0,49 mmol) y 2-(piperazin-1-il)benzo[d]oxazol (107 mg, 0,49 mmol) en 1,2-diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (311 mg, 1047 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas, se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x 5 ml) y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 50 mg del **Compuesto 23**. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35~7,29 (m, 4H), 7,24~7,21 (m, 1H), 7,20~7,10 (m, 3H), 6,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,67~3,59 (m, 5H), 3,48 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,64~2,55 (m, 4H), 1,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). **MS** (ESI) m/z ($M+1$): 406.

Ejemplo 18 (ilustrativo)

15 (R)-5-(etilsulfonil)-2-(4-((1-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)tiazol (**Compuesto 40**)

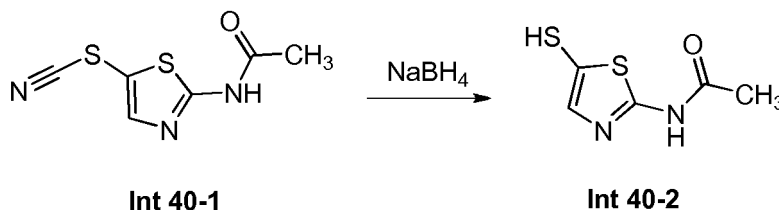


20 Etapa A - Preparación del Int 40-1



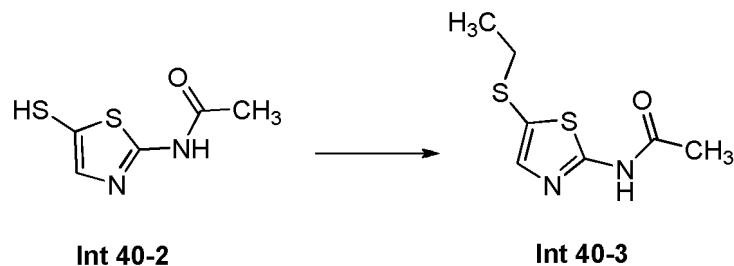
25 A una solución agitada del compuesto N-acetil-2-aminotiazol (10,0 g, 0,07 mol) y KSCN (12,3 g, 0,13 mol) en 100 ml de etanol se le añadió Br_2 (18 ml, 0,35 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con etanol y se filtró para proporcionar 5 gramos del compuesto en bruto **Int 40-1** en forma de un sólido de color amarillo. **MS** (ESI) m/z ($M+1$): 200.

Etapa B - Preparación del Int 40-2



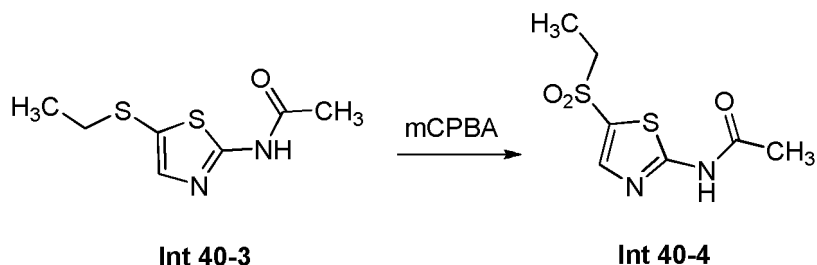
35 A una solución agitada del compuesto **Int 40-1** (3,5 g, 0,017 mol) en 40 ml de metanol se le añadió NaBH_4 (0,97 g, 0,025 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se concentró para proporcionar 3,0 g del compuesto en bruto **Int 40-2** en forma de un sólido de color amarillo. **MS** (ESI) m/z ($M+1$): 175.

Etapa C - Preparación del Int 40-3



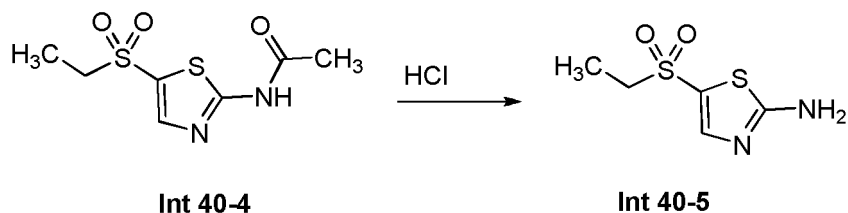
- 5 El compuesto **Int 40-2** (3,0 g, 0,017 mol), yodoetano (2,9 g, 0,018 mol), KF (1,28 g, 0,022 mol), CuI (716 mg, 5,1 mmol), Al₂O₃ (520 mg, 5,1 mmol) y 15 ml de DMF se combinaron en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 30 ml. La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) para proporcionar 2,0 g del compuesto **Int 40-3** en forma de un sólido de color pardo. **MS** (ESI) m/z (M+1): 203.

Etapa D - Preparación del Int 40-4



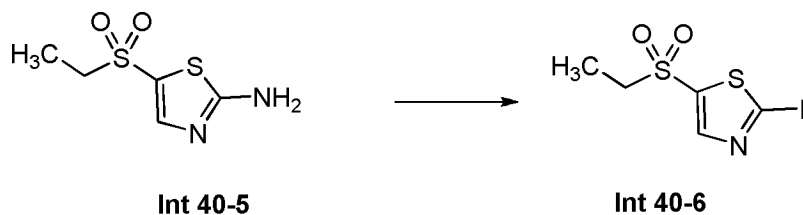
- 15 A una solución del compuesto **Int 40-3** (1,5 g, 7,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió mCPBA (3,84 g, 22,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y se lavó 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa para proporcionar 1,4 g del compuesto **Int 40-4** en forma de un sólido de color blanco. **MS** (ESI) m/z (M+1): 235.

Etapa E - Preparación del Int 40-5



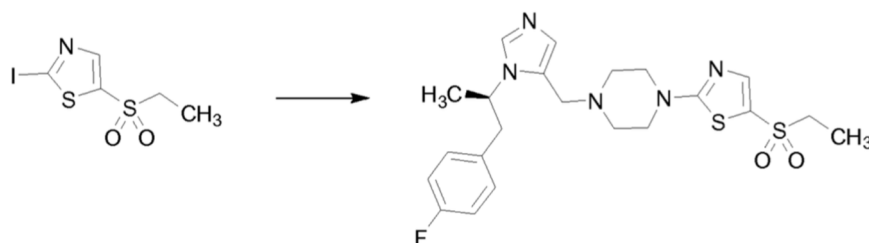
- 25 A una solución agitada del compuesto **Int 40-4** (1,4 g, 5,98 mmol) en 6 ml de etanol se le añadió HCl 6 M (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. La reacción se concentró y el residuo se basificó con NaHCO₃ saturado y se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para proporcionar el aminotiazol en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **MS** (ESI) m/z (M+1): 193.

Etapa F - Preparación del Int 40-6



- 35 El compuesto **Int 40-5** (560 mg, 2,90 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de

petróleo/acetato de etilo = 1:1 para proporcionar 850 mg del compuesto **Int 40-6** en forma de un sólido de color amarillo. **MS** (ESI) m/z (M+1) = 304. **¹H RMN** (CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 3,36~3,35 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Etapa G- Preparación del Compuesto 40

**Compuesto 40**

5

A una solución agitada del compuesto **Int 40-6** (200 mg, 0,66 mmol) en CH₃CN (8 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,98 mmol) y 900 mg (9,2 mmol) del análogo de piperazina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 partiendo de (R)-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina). La mezcla se agitó a 105 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los lavados orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC para proporcionar 32 mg del **Compuesto 40**. **¹H RMN** (CD₃OD) δ 9,21 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17~7,14 (m, 2H), 7,05~7,01 (m, 2H), 5,06 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,61~3,57 (m, 5H), 3,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,25~3,14 (m, 4H), 2,65~2,63 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **MS** (ESI) m/z (M+1): 478.

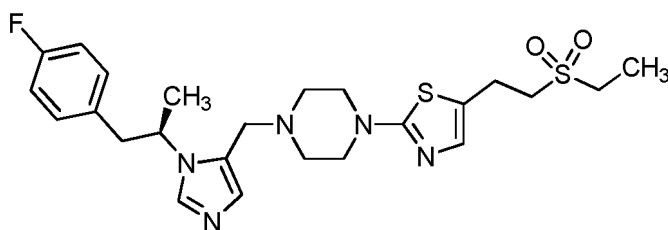
10

15

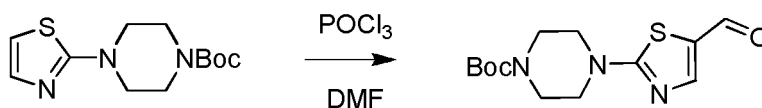
Ejemplo 19 (ilustrativo)

(R)-5-(2-(etilsulfonil)etil)-2-(4-((1-(1-(4-fluorofenil)propan-2-il)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)tiazol (**Compuesto 41**)

20



Etapa A - Preparación del Int 41-1

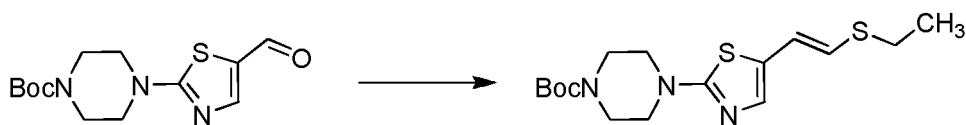
**Int 41-1**

25

A una solución de 4-(tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 0,74 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió POCl₃ (17,08 g, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua fría y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se recogió para proporcionar 2 g de sólido de color blanco. **MS-ESI** (m/z): 242 (M-55)⁺. **¹H RMN** (CDCl₃) δ : 9,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,61 (a, 4H), 3,56 (a, 4H).

30

Etapa B - Preparación del Int 41-2

**Int 41-1****Int 41-2**

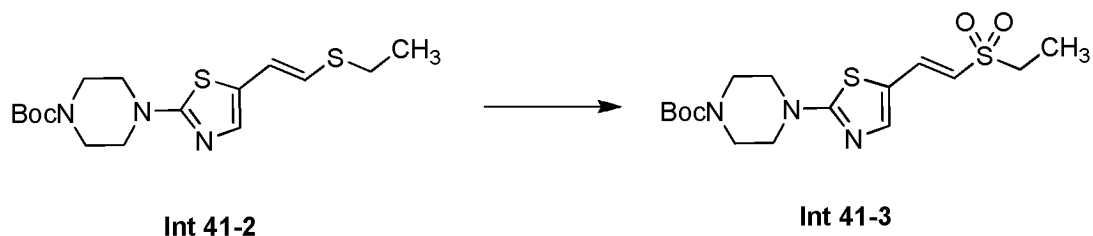
35

A una solución del compuesto ((etilio)metil)fosfonato de dietilo (71,4 mg, 0,34 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaH (9,7 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió el compuesto **1**. La mezcla resultante se agitó durante 16 h, después se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los lavados

orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por TLC preparativa para dar 58 mg de un sólido de color blanco. **MS-ESI** (m/z): 300 (M-55)⁺. **¹H RMN (CDCl₃)** δ : 6,88 (s, 2H), 6,43 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,47 (a, 4H), 3,39 (a, 4H), 2,69 (c, J = 7,6, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,6, 3H).

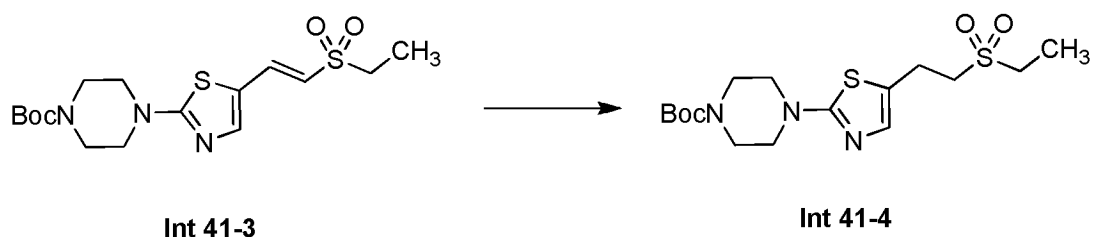
5

Etapa C - Preparación del Int 41-3



10 A una solución del compuesto **Int 41-2** (0,5 g, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió mCPBA (0,49 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para producir 0,4 g de un sólido de color amarillo. **MS-ESI** (m/z): 332 (M-55)⁺.

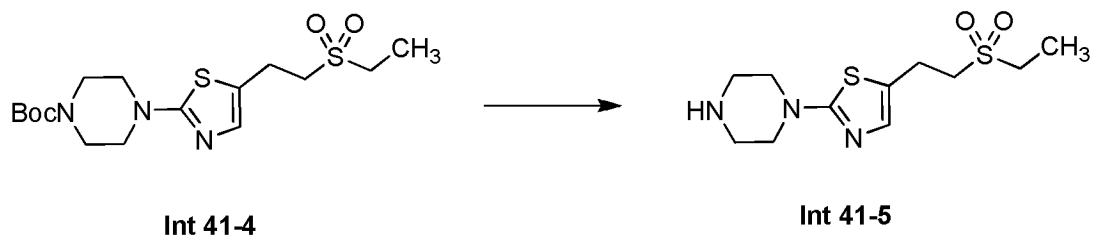
15 Etapa D - Preparación del Int 41-4



20 A una solución del **Int 41-3** (0,4 g, 1,03 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió Pd/C (0,05 g). La mezcla se cargó con H_2 (344,74 kPa (50 psi)) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. Después, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a sequedad. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. **MS-ESI** (m/z): 334 (M-55)⁺.

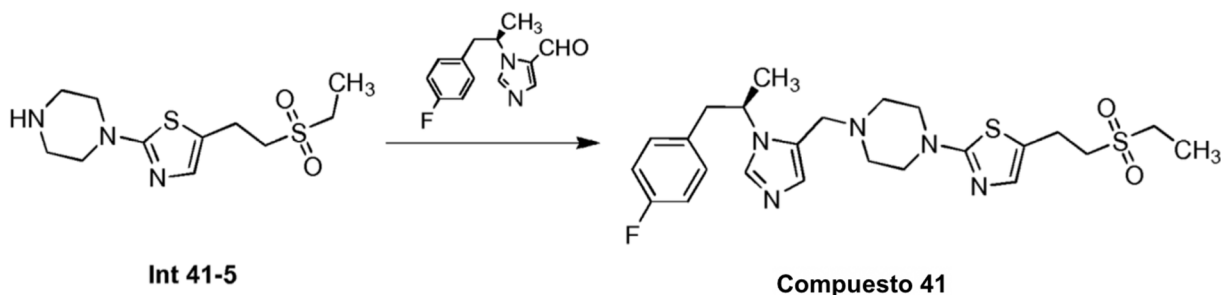
Etapa E - Preparación del Int 41-5

25



30 El compuesto **Int 41-4** (1 g, 2,57 mmol) se disolvió en HCl / EtOAc (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a sequedad y se usó directamente en la siguiente etapa. **MS-ESI** (m/z): 290 (M+1)⁺.

Etapa F - Preparación del Compuesto 41



A una solución del compuesto **Int 41-5** (100 mg, 0,44 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió Et_3N (0,1 ml) seguido de 128 mg (0,44 mmol) del análogo de aldehído (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 partiendo de (R)-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina). La mezcla se agitó durante 1 h y después se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (282 mg, 1,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar 30 mg de un sólido de color blanco. **MS-ESI** (m/z): 506 (M+1)⁺. **¹H RMN (CD₃OD)** δ 9,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H), 7,00 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,10-4,98 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 5H), 3,43-3,33 (m, 3H), 3,28-3,09 (m, 5H), 2,52-2,50 (a, 4H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,40-1,28 (m, 4H).

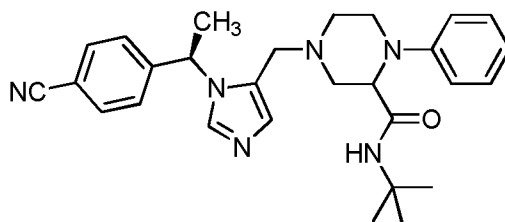
Los siguientes compuestos 42-43 se prepararon usando un protocolo similar al descrito en el Ejemplo 41 y un imidazol carboxaldehído apropiadamente sustituido (preparado como se ha ilustrado en el Ejemplo 1).

Comp.	Estructura	nombre IUPAC	M+1	¹ H RMN
42		(R)-2-(4-((1-(1-(4-clorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)piperazin-1-il)-5-(2-(etilsulfonil) etil)tiazol	508	CD_3OD δ 9,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,65 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,55-3,38 (m, 7H), 3,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,10 (c, $J = 7,2$, 2H), 2,68-2,49 (m, 4H), 1,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
43		(R)-2-(4-((1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)piperazin-1-il)-5-(2-(etilsulfonil) etil)tiazol	492	CD_3OD δ 9,23 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,03 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,26-4,00 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,55-3,38 (m, 7H), 3,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,10 (c, $J = 7,2$, 2H), 2,68-2,49 (m, 4H), 1,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

15

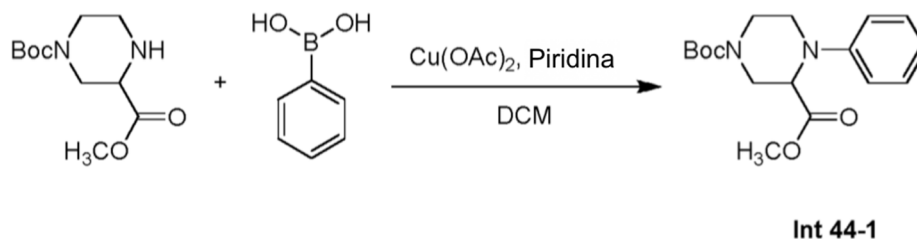
Ejemplo 20

N-(*terc*-butil)-4-((1-((R)-1-(4-cianofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-1-fenilpiperazin-2-carboxamida (**Compuesto 44**)



20

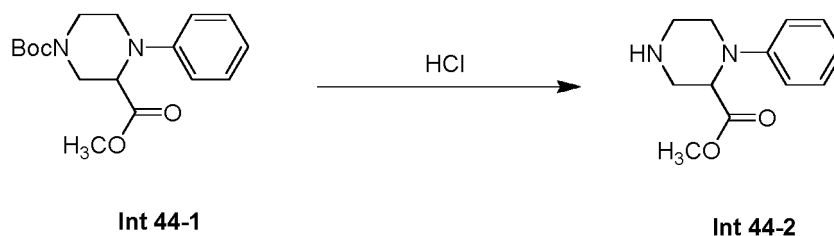
Etapa A - Preparación del Int 44-1



5 A una solución de 3-metil piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (2,44 g, 10 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (2,35 g, 20 mmol), Cu(OAc)₂ (1,82 g, 10 mmol) y piridina (1,58 g, 20 mmol) por turnos con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto **Int 44-1** (2,74 g). **MS-ESI** (m/z): 321 (M+1)⁺ **F_r**: 0,3 (EP: EtOAc = 3:1).

10

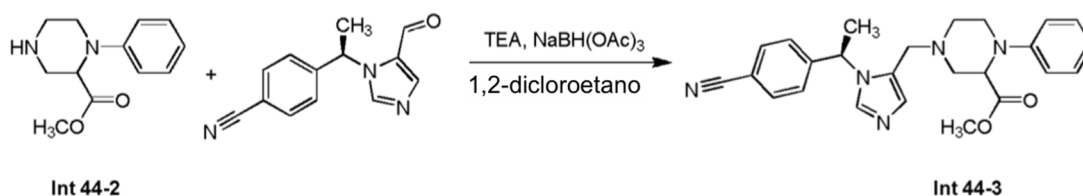
Etapa B - Preparación del **Int 44-2**



15 Se burbujeó gas HCl en una solución enfriada con hielo del compuesto **Int 44-1** (2,73 g, 8,5 mmol) en 20 ml de EtOAc durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró para proporcionar el **Int 44-2** (1,38 g). **MS-ESI** (m/z): 221 (M+1)⁺.

20

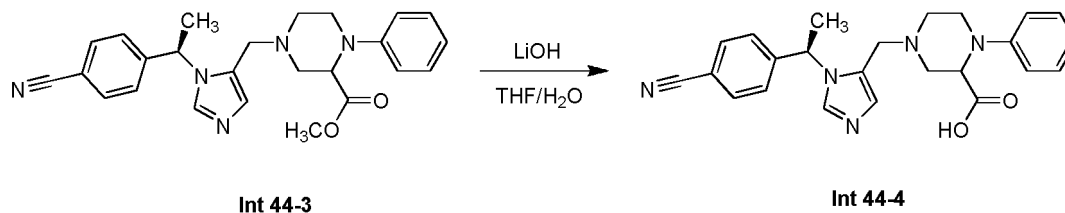
Etapa C - Preparación del **Int 44-3**



25 A una solución del compuesto **Int 44-2** (1,38 g, 5,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se le añadieron el imidazol carboxaldehído (1,14 g, 5,1 mmol) y TEA (0,71 ml, 10,2 mmol) con agitación en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se añadiera NaBH(OAc)₃. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h más antes de inactivarse con NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los lavados orgánicos se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto **Int 44-3** (1,77 g). **MS-ESI** (m/z): 430 (M+1)⁺ **F_r**: 0,3 (EP: EtOAc = 1:1).

30

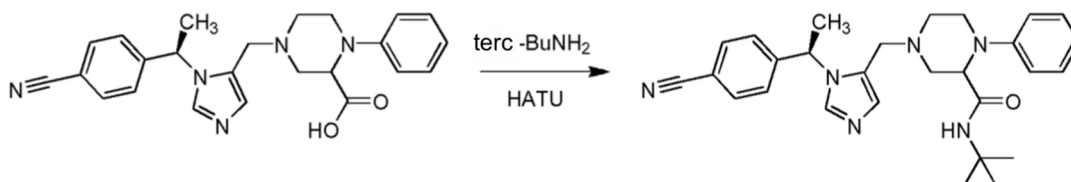
Etapa D - Preparación del **Int 44-4**



35 A una solución del compuesto **Int 44-3** (478,4 mg, 1,1 mmol) en THF (6 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH·H₂O (59,4 mg, 1,45 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se

extrajo con EtOAc y después la capa acuosa se ajustó a pH 5 con HCl conc. La solución resultante se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto **Int 44-4** (370 mg). **MS-ESI** (m/z): 416 (M+1)⁺.

5 Etapa E - Preparación del Int 44-5



Int 44-4

Compuesto 44

A una solución del compuesto **Int 44-4** (99,1 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron DIPEA (93,1 mg, 0,72 mmol) y HATU (98,8 mg, 0,26 mmol) por turnos con agitación. Después de agitar a 25°C durante 30 min, la mezcla de reacción se trató con *tert*-butilamina (0,26 mmol), y la agitación se continuó durante 10 h más. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar el **Compuesto 44**. **¹H RMN (CD₃OD)** δ: 9,33 (d, *J* = 46,8 Hz, 1H), 7,74 (c, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t, *J*₁ = 31,2 Hz, *J*₂ = 23,2 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43~7,26 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98~6,94 (m, 2H), 6,52 (t, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 6,8 Hz, 1H), 3,84 (c, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,68 (t, *J*₁ = 26,8 Hz, *J*₂ = 14,4 Hz, 1H), 3,49~3,42 (m, 2H), 3,29~3,09 (m, 2H), 2,90 (t, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 9,6 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2,34 (t, *J*₁ = 50,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 1,96 (c, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 9,6 Hz, 9H). **MS-ESI** (m/z): 471 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos 45-47 se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 44 partiendo del intermedio de ácido carboxílico **Int 44-4** y un compañero de acoplamiento de amina.

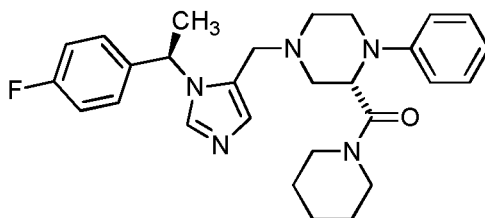
Comp.	Estructura	nombre IUPAC	M+1	¹ H RMN
45a		4-((1R)-1-(5-((4-fenil-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)etil) benzonitrilo: diastereómero A	483	CD ₃ OD δ: 9,35 (s, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> ₁ = 12,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 4,8 Hz, 3H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 6,91 (t, <i>J</i> ₁ = 14,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (c, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,12 (c, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 3,72 (c, <i>J</i> = 10 Hz, 4H), 3,68~3,52 (m, 4H), 3,30~3,24 (m, 1H), 3,06~2,93 (m, 2H), 2,80~2,73 (m, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,68 (t, <i>J</i> ₁ = 10 Hz, <i>J</i> ₂ = 5,2 Hz, 5H), 1,62 (s, 1H).
45b		4-((1R)-1-(5-((4-fenil-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)etil) benzonitrilo: diastereómero B	483	CD ₃ OD δ: 9,30 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> ₁ = 15,2 Hz, <i>J</i> ₂ = 7,6 Hz, 2H), 6,921 (s, 3H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,51 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,36 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (t, <i>J</i> ₁ = 17,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz, 1H), 2,76~2,65 (m, 2H), 2,38 (t, <i>J</i> ₁ = 22,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10,8 Hz, 1H), 2,03 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 1,93 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,55 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H).

(continuación)

Comp.	Estructura	nombre IUPAC	M+1	¹ H RMN
46		4-((1R)-1-(5-((3-(4-cyanofenil)-1-metil)-1H-imidazol-1-il)etil)benzonitrilo) morfolin-4-carbonil)-4-fenilpiperazin-1-il) metil-1H-imidazol-1-il)etil)benzonitrilo	485	δ: 9,33 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J1 = 16 Hz, J2 = 7,6 Hz, 2H), 6,99 (t, J1 = 8,8 Hz, J2 = 6,0 Hz, 3H), 6,64 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,87~3,83 (m, 1H), 3,68~3,28 (m, 11H), 2,82 (c, J = 10,4 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,52~2,45 (m, 1H), 2,10 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
47		4-((1R)-1-(5-((3-(4-cyanofenil)-1-metil)-1H-imidazol-1-il)etil)benzonitrilo) 4,4-difluoropiperidin-1-carbonil)-4-fenilpiperazin-1-il) metil-1H-imidazol-1-il)etil)benzonitrilo	519	δ: 9,32 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 6,70 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,84~3,72 (m, 4H), 3,66~3,48 (m, 4H), 3,37 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,29~3,22 (m, 1H), 2,73 (t, J1 = 22 Hz, J2 = 11,6 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,38 (t, J1 = 22,4 Hz, J2 = 11,2 Hz, 1H), 2,00 (c, J = 41,6 Hz, 3H), 1,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

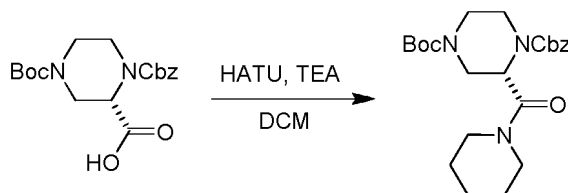
Ejemplo 21

5 ((S)-4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-1-fenilpiperazin-2-il)(piperidin-1-il)metanona **(Compuesto 48)**



Etapa A - Preparación del Int 48-1

10

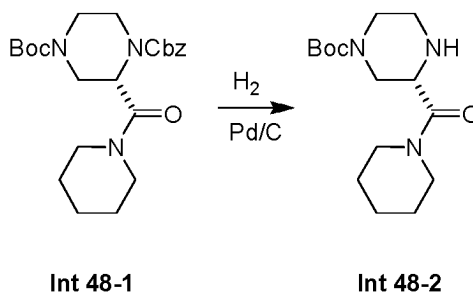
**Int 48-1**

15

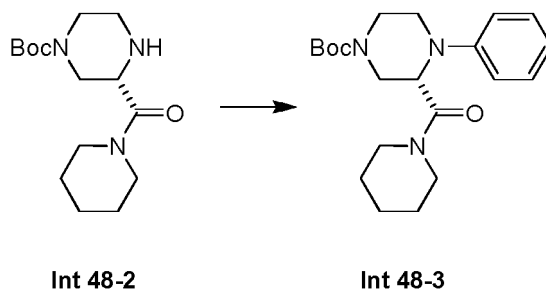
A una solución de ácido piperazincarboxílico (10 g, 27 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron TEA (2,39 ml, 54 mmol) y HATU (11,4 g, 30 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se trató con piperidina (2,57 g, 30 mmol). La solución de reacción se agitó durante 48 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo / EtOAc (3:1) para proporcionar el compuesto **Int 48-1** en forma de un aceite de color amarillo (10,7 g). **MS-ESI** (m/z): 432 (M+1)⁺ **F_r**: 0,6 (EP: EtOAc = 1:1) **¹H RMN (CDCl₃)** δ: 7,30~7,24 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 5,14 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,06~4,98 (m, 1H), 4,18~3,80 (m, 5H), 3,41 (s, 2H), 3,21 (d, J = 13 Hz, 3H), 1,61 (s, 2H), 1,52 (t, J₁ = 16,6 Hz, J₂ = 14,7 Hz, 3H), 1,39 (s, 10H).

20

Etapa B - Preparación del Int 48-2

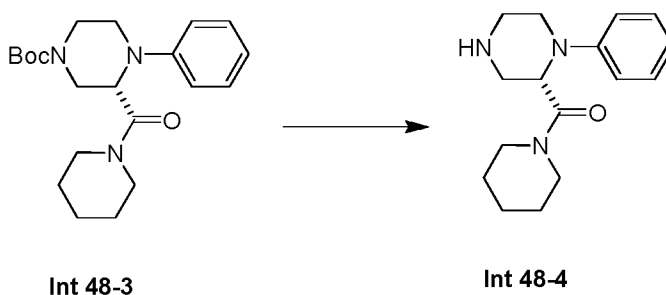


- 5 Una mezcla del compuesto **Int 48-1** (10,75 g, 25 mmol) y Pd/C (1,0 g) en MeOH (25 ml) se agitó a 344,74 kPa (50 psi) de H₂ a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto **Int 48-2** en forma de un aceite de color amarillo (6,97 g). **MS-ESI** (m/z): 298 (M+1)⁺.
- 10 Etapa C - Preparación del Int 48-3



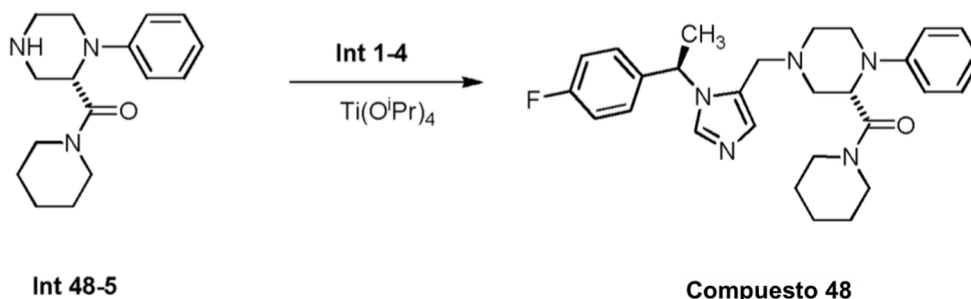
- 15 A una solución del compuesto **Int 48-2** (6,97 g, 23 mmol) en DCM (70 ml) se le añadieron ácido fenilborónico (5,72 g, 46 mmol), Cu(OAc)₂ (4,17 g, 23 mmol) y piridina (3,64 g, 46 mmol) por turnos con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto **Int 48-3** en forma de un aceite de color amarillo (6,08 g). **MS-ESI** (m/z): 374 (M+1)⁺ **F_r**: 0,5 (EP: EtOAc = 3:1) **¹H RMN** (CDCl₃) δ: 7,24~7,16 (m, 2H), 7,08 (t, J₁ = 14,8 Hz, J₂ = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,02~3,92 (m, 1H), 3,82 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,58 (t, J₁ = 6,2 Hz, J₂ = 1,3 Hz, 3H), 1,51 (t, J₁ = 19,2 Hz, J₂ = 12,2 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 9,8 Hz, 10H).

25 Etapa D - Preparación del Int 48-4



- 30 Una solución del compuesto **Int 48-3** (6,08 g, 16 mmol) en EtOAc (30 ml) saturada con HCl (g) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto **Int 48-4** en forma de un sólido de color pardo (5 g). **MS-ESI** (m/z): 274 (M+1)⁺ **F_r**: 0,01 (EP: EtOAc = 3:1).

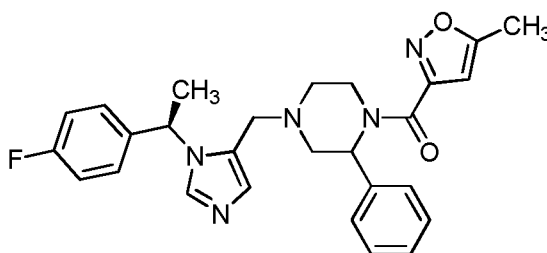
Etapa E - Preparación del Compuesto 48



A una solución del compuesto **Int 48-5** (0,5 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadieron el **Int 1-4** (97,1 mg, 0,5 mmol), TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) y $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (284,2 mg, 1,0 mmol) con agitación en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de que se añadiera $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (317,9 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min más en atmósfera de N_2 antes de inactivarse con agua. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el **compuesto 48** en forma de un sólido de color blanco. **$^1\text{H RMN}$ (CD_3OD)** δ : 9,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J_1 = 22$ Hz, $J_2 = 13,2$ Hz, 4H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,87 (c, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J_1 = 27,6$ Hz, $J_2 = 13,2$ Hz, 2H), 3,49 (c, $J = 48,4$ Hz, 4H), 3,22 (t, $J_1 = 48$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J_1 = 35,2$ Hz, $J_2 = 12$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,60 (s, 2H), 1,37 (s, 4H). **MS-ESI** (m/z): 476 (M+1)⁺.

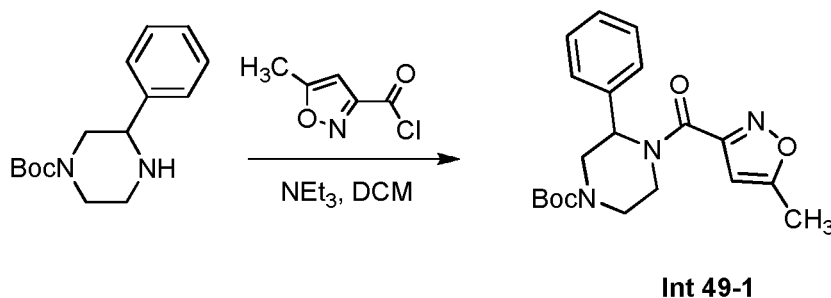
15 Ejemplo 22

(4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(5-metilisoxazol-3-il)metanona (**Compuesto 49**)



20

Etapa A - Preparación del Int 49-1

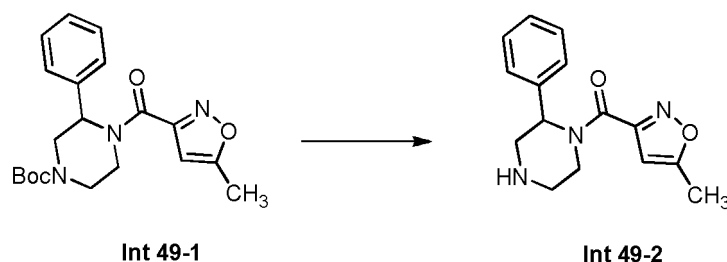


25

A una solución de 3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,14 mmol) y NEt_3 (230 mg, 2,28 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (182 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó 0 °C durante 10 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con 2 x CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar 350 mg en forma de un sólido de color amarillo. **$^1\text{H RMN}$ (CD_3OD)** δ 7,29~7,21 (m, 5H), 5,74 (m, 1H), 4,59~4,56 (m, 1H), 4,10~4,02 (m, 1H), 3,89~3,83 (m, 1H), 3,38~3,29 (m, 2H), 3,03~2,91 (m, 2H), 2,40~2,32 (m, 3H), 1,32 (s, 9H). **MS** (ESI) m/z (M+1): 372.

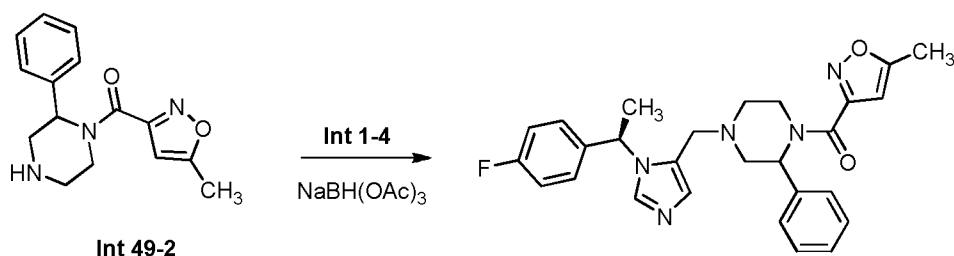
30

Etapa B - Preparación del Int 49-2



A una solución del compuesto **Int 49-1** (350 mg, 0,94 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió HCl/EtOAc (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado blanco resultante se filtró y se secó para dar 250 mg de la sal HCl del **Int 49-2** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31~7,27 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,14~4,10 (m, 1H), 3,56~3,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,89 (m, 2H). **MS** (ESI) *m/z* (M+1) = 272.

Etapas B - Preparación del Compuesto 49



Un compuesto de mezcla de **Int 49-2** (250 mg, 0,94 mmol), **Int 1-4** (205 mg, 0,94 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (402 mg, 1,90 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. A la solución de reacción se le añadió agua (2 ml) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por HPLC prep. para proporcionar el **Compuesto 49** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9,08~9,06 (s, 1H), 7,54~7,50 (s, 1H), 7,37~7,18 (m, 5H), 7,05~6,97 (m, 4H), 6,41~6,27 (m, 1H), 5,86~5,53 (m, 2H), 4,55~4,52 (m, 0,5H), 4,13~4,10 (m, 0,5H), 3,63~3,40 (m, 3H), 3,26~3,11 (m, 1H), 2,73~2,63 (m, 2H), 2,56~2,53 (m, 3H), 2,47~2,17 (m, 1H), 1,66~1,56 (m, 3H). **MS** (ESI) *m/z* (M+1) = 474.

Los siguientes compuestos 50-57 se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 49.

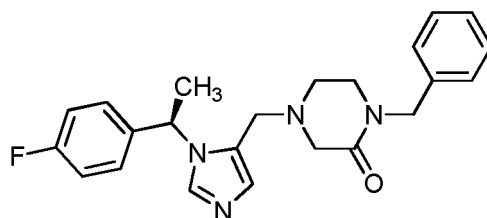
Comp.	Estructura	nombre IUPAC	M+1	¹ H RMN
50a		4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(fenil) metanona	476	CD ₃ OD: δ 9,14 (s, 1H), 7,52 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 7,43~7,33 (m, 7H), 7,21 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,64 (s, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,24 (t, <i>J</i> = 21,2 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,52 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 2,20 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).
50b		4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(fenil) metanona	476	CD ₃ OD: δ 9,14 (s, 1H), 7,63~7,53 (m, 3H), 7,36~7,21 (m, 9H), 7,06 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 5,78 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 2H), 3,50~3,20 (m, 1H), 2,65 (dd, <i>J</i> ₁ = 12,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 4,0 Hz, 2H), 2,15 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 1,66~1,57 (m, 3H).
51		1-(4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)-2-fenilpiperazin-1-il)etanona	414	CD ₃ OD: δ 9,13 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H), 7,32~7,06 (m, 7H), 5,70~5,45 (m, 2H), 4,44~4,38 (m, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,48 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 3,29~3,20 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,57 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,39 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,22~1,95 (m, 4H), 1,63 (d, <i>J</i> = 28,0 Hz, 3H).

(continuación)

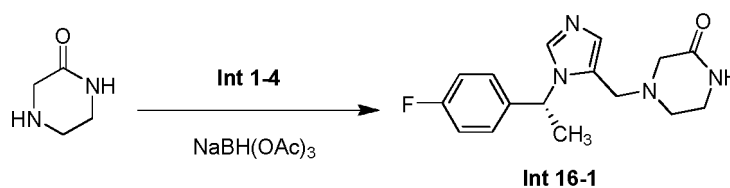
Comp.	Estructura	nombre IUPAC	M+1	¹ H RMN
52a		(4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(tetrahydro-2H-pirano-4-il) metanona	477	CD ₃ OD: δ 9,09~9,03 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,00~6,98 (m, 4H), 5,74~5,63 (m, 1H), 5,57~5,36 (m, 1H), 4,47~4,44 (m, 0,5H), 3,96~3,85 (m, 2,5H), 3,58~3,50 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 3,11~2,97 (m, 1H), 2,83~2,78 (m, 0,5H), 2,68~2,65 (m, 1H), 2,52~2,50 (m, 1H), 2,40~2,38 (m, 1H), 2,21~2,15 (m, 1H), 1,87~1,58 (m, 7H), 1,38~1,35 (m, 0,5H).
52 b		(4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(tetrahydro-2H-pirano-4-il) metanona	477	CD ₃ OD: δ 9,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36~7,29 (m, 5H), 7,04~6,90 (m, 4H), 5,75 (m, 1,5H), 5,42 (m, 0,5H), 4,43 (m, 0,5H), 3,95~3,82 (m, 2,5H), 3,55~3,46 (m, 5H), 3,06 (m, 1H), 2,84~2,59 (m, 2,5H), 2,12~2,11 (m, 1H), 1,83~1,56 (m, 7H), 1,28~1,27 (m, 0,5H).
53		(4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(piridin-2-il) metanona	470	CD ₃ OD: δ 9,07~9,04 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,96~7,87 (m, 1H), 7,66~7,21 (m, 8H), 7,05~6,97 (m, 4H), 5,90~5,62 (m, 2H), 3,63~3,26 (m, 4H), 2,79~2,59 (m, 2H), 2,30~2,22 (m, 1H), 1,65~1,55 (m, 3H).
55		(2-(terc-butil)-4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il) metil)piperazin-1-il)(fenil) metanona	449	CD ₃ OD: δ 9,22~9,19 (m, 1H), 7,59~7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,38~7,30 (m, 3H), 7,26~7,23 (m, 1H), 7,18~7,11 (m, 2H), 6,06~5,97 (m, 1H), 4,58~4,53 (m, 1H), 3,63~3,51 (m, 2,5H), 3,42~3,38 (m, 0,5H), 3,32 (s, 1H), 3,24 (m, 0,5H), 3,12~3,09 (m, 0,5H), 2,76~2,73 (m, 0,5H), 2,60~2,57 (m, 0,5H), 2,30~2,22 (m, 0,5H), 2,18~2,13 (m, 0,5H), 2,09~2,01 (m, 0,5H), 1,93~1,81 (m, 3,5H), 1,13 (m, 3,5H), 1,02~0,79 (m, 6H).

Ejemplo 23 (ilustrativo)(R)-1-bencil-4-((1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-2-ona (**Compuesto 61**)

5



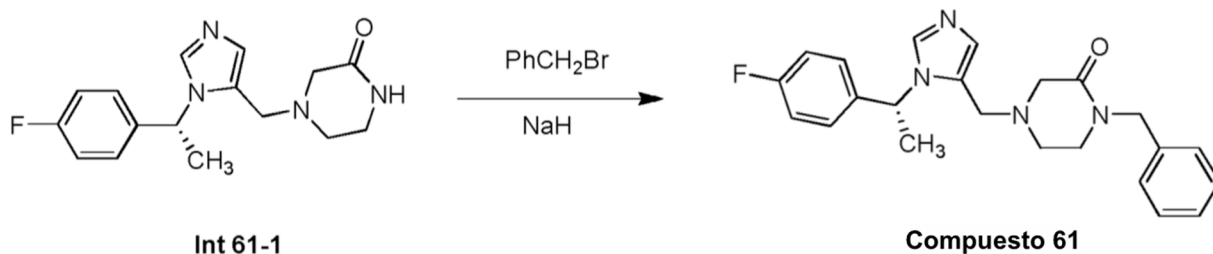
Etapa A - Preparación del Int 61-1



10

A una solución de piperazinona (0,917 g, 9,17 mmol) y el **Int 1-4** (2 g, 9,17 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,94 mg, 9,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se añadió agua (10 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 2 g del producto **Int 16-1** que se usó directamente para la siguiente etapa. **MS (ESI):** m/z (M+H)⁺ 303.

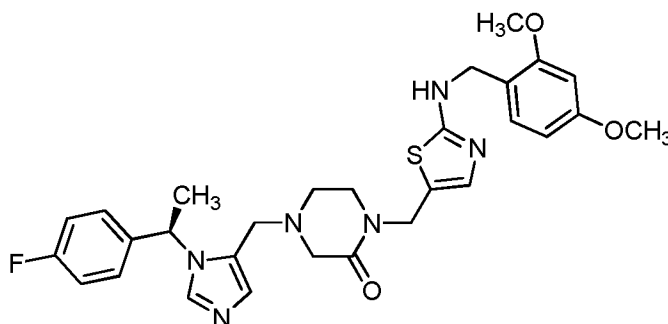
Etapa B - Preparación del Compuesto 61



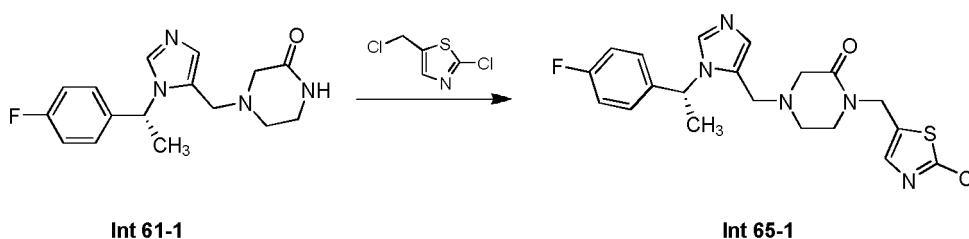
A una solución del **Int 61-1** (5 g, 25 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (26 mg, 0,66 mmol, al 60 % en aceite) a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 h antes de que se añadieran 3,0 ml (25 mmol) de bromuro de bencilo. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para dar 195 mg del **Compuesto 61**. **¹H RMN** (CD_3OD): δ 9,22 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23-7,35 (m, 7H), 7,06 (t, $J = 17,2$ Hz, 2H), 5,93-5,98 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 2H), 3,68 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,03-3,21 (m, 4H), 2,56-2,69 (m, 2H), 1,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). **MS (ESI):** m/z (M+H)⁺ 393,2.

Ejemplo 24 (ilustrativo)

(R)-1-((2-((2,4-dimetoxibencil)amino)tiazol-5-il)metil)-4-((1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-2-ona (**Compuesto 65**)

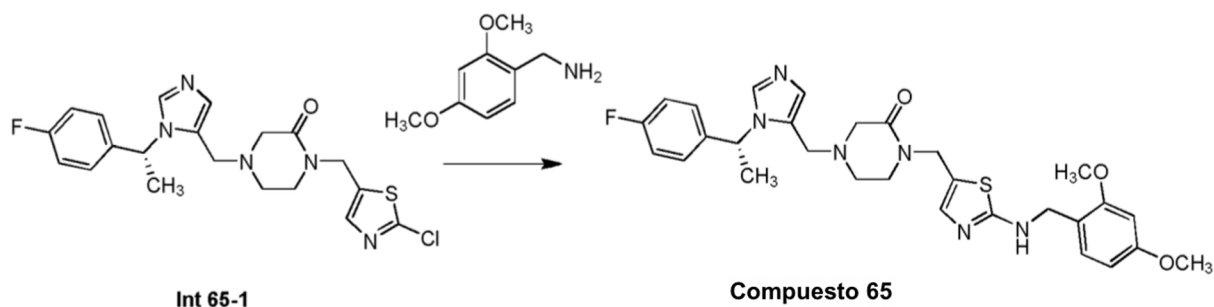


Etapa A - Preparación del Int 65-1



A una solución del **Int 61-1** (200 mg, 0,66 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaH (100 mg, 2,5 mmol, al 60 % en aceite) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h. A la reacción se le añadió 2-cloro-5-(clorometil)tiazol (110 mg, 0,66 mmol) y se dejó que continuara en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los lavados orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) para dar **Int 65-1** (210 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **¹H RMN** (CD_3OD): δ 9,41 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 5,94-6,01 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,60 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,03-3,21 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,41-2,70 (m, 2H), 1,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). **MS (ESI):** m/z (M+H)⁺ 433,2, 435,2.

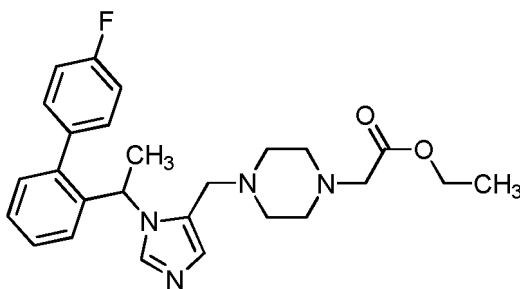
Etapa B - Preparación del Compuesto 65



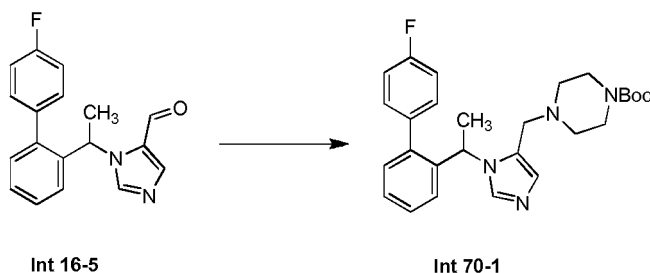
5 A una solución del compuesto **Int 65-1** (200 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron K_2CO_3 (126 mg, 0,92 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina piperazina (77 mg, 0,46 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante una noche antes de que se enfriara y se filtrara. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el **Compuesto 65**. **1H RMN** (CD₃OD): δ 9,27 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 4H), 7,00 (t, $J = 17,6$ Hz, 2H), 6,48-6,57 (m, 2H), 5,88-5,93 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,45-3,70 (m, 1H), 3,42-3,44 (m, 1H), 2,97-3,23 (m, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 1,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). **MS (ESI):** m/z (M+H)⁺ 465,2.

Ejemplo 25 (ilustrativo)

15 2-(4-((1-(1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)acetato de etilo (Compuesto 70)

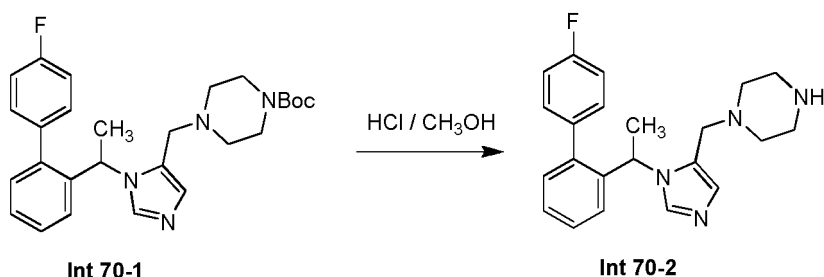


Etapa A - Preparación del Int 70-1



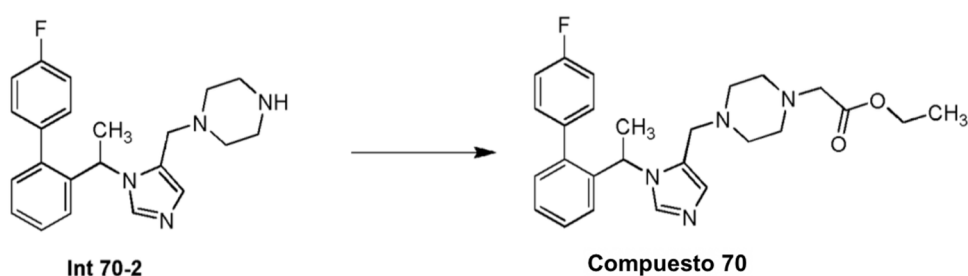
20 A una solución del **Int 16-5** (1,0 g, 3,40 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron Et_3N (343 mg, 3,40 mmol), N-Boc-piperazina (200 mg, 0,68 mmol) y $Ti(EtO)_4$ (2,3 g, 10,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche y después se enfrió. Se añadió $NaBH(AcO)_3$ (1,4 g, 6,80 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 h más. La mezcla se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna con éter de petróleo:EtOAc = 5:1 para dar el **Int 70-1**. **1H RMN** (CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,06-7,17 (m, 5H), 7,82 (s, 1H), 5,62 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,98 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,15-2,19 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,42 (s, 9H). **MS (APCI):** M/Z (M+1) 465,2.

Etapa B - Preparación del Int 70-2



5 La mezcla del **Int 70-1** (1,0 g, 2,16 mmol) en HCl 4 M/MeOH (4 N, 20 ml) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se concentró para dar el **Int 70-2** (900 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **MS (APCI):** M/Z (M+1) 365,2.

Etapa C - Preparación del Compuesto 70



10 A la solución del **Int 70-2** (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió Et₃N (93 mg, 0,92 mmol) y bromoacetato de etilo (0,46 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el **Compuesto 70** (54 mg). ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,91 (s, 1H), 7,42-7,48 (m, 4H), 7,19-7,27 (m, 5H), 5,91 (c, J = 7,0Hz, 1H), 4,28 (c, J = 7,2Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,14 (d, J = 14,4Hz, 1H), 2,99 (d, J = 14,4Hz, 1H), 2,46-2,57 (m, 4H), 1,96 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **MS (ESI):** m/z (M+H)⁺ 451,2.

Ejemplo 73

Determinación de CI₅₀ en un ensayo de cóctel para CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4:

20 Este ensayo se realizó en un diseño de placas de 96 pocillos convencional. Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir del porcentaje de inhibición observado para cada compuesto de ensayo a 6 concentraciones (por ejemplo, 0,0032, 0,016, 0,08, 0,4, 2 y 10 μM). La mezcla del sustrato de incubación contiene fenacetina 10 μM (1A2), diclofenaco 5 μM (2C9), mefenitoína 30 μM (2C19), dextrometorfano 5 μM (2D6) y midazolam 2 μM (3A4), 0,1 mg/ml de proteína de microsomas hepáticos humanos (BD Gentest), NADPH 1 mM, MgCl₂ 3,3 mM y tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4). La producción del metabolito de cada sustrato de sonda se determinó después de la incubación durante 10 min a 37 °C. La cuantificación de la relación del área del pico de metabolito frente a un patrón interno (tolbutamida) se determinó mediante análisis por LC/MS/MS después del tratamiento con acetonitrilo de las incubaciones.

Sustrato de sonda	Reacción (isoforma)	Metabolito detectado
Fenacetina	O-desetilación (CYP1A2)	Acetaminofeno
Diclofenaco	4'-hidroxilación (CYP2C9)	4'-Hidroxiclofenaco
Mefenitoína	4'-hidroxilación (CYP2C19)	4'-Hidroximafenitoína
Dextrometorfano	O-desmetilación (CYP2D6)	Dextrorfano
Midazolam	1'-hidroxilación (CYP3A4)	1'-Hidroximidazolam

30 Las muestras se analizaron en el modo MRM con un espectrómetro de masas SCIEX API-4000 (Applied Biosystems, Foster City, CA), con una bomba Shimadzu LC-20 AD (Shimadzu corporation, Kyoto, JP) y un automuestreador CTC PAL (Agilent Technologies, Suiza). Para la separación se usó una columna de HPLC Phenomenex, Luna, 5 μm, 100A, 2,00 x 30 mm. Las fases móviles fueron: (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua y (B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. El gradiente binario fue el siguiente.

Automuestreador: CTC PAL

Volumen de ciclo 1 (introducido por el usuario) 100 μl
 Volumen de ciclo 2 (introducido por el usuario) 100 μl

Volumen real de inyección

10,0 µl

Gradiente binario

Flujo total: 700 µl/min

5

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,01	98	2
0,40	30	70
0,80	2	98
1,00	Controlador del sistema	Parada

Los parámetros del espectro de masas fueron los siguientes:

Parámetros de MS:

Gas de cortina CUR (psi):	20
Gas 1 de fuente de iones GS1 (psi):	50
Gas 2 de fuente de iones GS2 (psi):	60
Voltaje de pulverización iónica IS (V):	5500
Temperatura TEM (°C):	600
Calentador de interfaz ihe (encendido/apagado):	ENCENDIDO
Disociación activada por colisión CAD (psi):	10
Potencial de entrada EP (V):	10
Potencial de salida de la celda de colisión CXP (V)	12

10

Los parámetros de LC/MS/MS para el análisis fueron los siguientes.

Análisis LC/MS/MS

Compuesto	Transición iónica		Potencial de desagrupamiento DP (V)	Energía de colisión CE (V)	Tiempo de retención RT (min)
	Masa Q1 (m/z)	Masa Q3 (m/z)			
Acetaminofeno	152,2	110	40	23	0,36
4'-Hidroxiclofenaco	312	231	32	29	0,72
4'-Hidroximafenoína	235,3	150,3	45	25	0,49
Dextrofanano	258,2	157,2	40	55	0,42
1'-hidroximidazolam	342,2	203,2	40	30	0,53
IS	271,1	155,3	69	25	0,71

15 Para cuantificar el metabolito, se usó la relación del área del pico del analito con respecto al patrón interno.

Los valores de las relaciones de las áreas de pico en presencia del compuesto de ensayo se compararon con los de los controles máximo o mínimo y se expresaron como % de inhibición mediante la interpolación entre las relaciones de las áreas de pico máxima y mínima. Las incubaciones sin inhibidor se definieron como la máxima.

20

Para calcular el % de inhibición, se usó la siguiente ecuación:

$$[1 - [(X - \text{Control bajo}) / (\text{Control alto} - \text{Control bajo})]] * 100$$

25 Para el cálculo de CI_{50} , se usó SigmaPlot para representar el % de inhibición medio frente a las concentraciones de compuesto de ensayo y para el análisis de regresión no lineal de los datos. Dependiendo del intervalo de puntos de datos que define la curva de inhibición, los datos pueden haberse ajustado a la ecuación logística de 4 parámetros.

Ejemplo 74

30

La siguiente tabla proporciona datos para los compuestos de Fórmula (Ib) y análogos obtenidos usando los ensayos descritos en el Ejemplo 73, anteriormente.

ES 2 742 309 T3

Comp.	CI ₅₀ (nM)				
	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
1	20	>10000	7371	6222	>10000
2	18	>10000	>10000	>10000	>10000
3	37	>10000	>10000	>10000	8708
4	58	>10000	3266	2675	>10000
5	15	5566	3246	3738	7330
6	27	>10000	5672	7921	4965
7	21	>10000	8168	>10000	8485
8	22	9177	2526	3254	2487
9	21	>10000	2515	2270	2524
10	17	>10000	2326	7020	2105
11	21	5066	2876	3307	5989
12	50	1474	5321	3982	6362
13	10	>10000	4668	6397	>10000
14	17	5522	2205	2602	3704
15	16	2423	1387	1246	2076
16	18	>10000	7473	4269	1929
17	29	>10000	>10000	>10000	4041
18	29	>10000	>10000	4792	>10000
19	50	>10000	1655	2419	9974
20	35	>10000	>10000	9911	>10000
21	35	>10000	4077	8705	7524
22	26	>10000	1759	4689	3213
23	7	>10000	4373	3160	2924
24	11	>10000	3432	2263	3084
25	28	>10000	9590	>10000	2911
26	21	>10000	>10000	>10000	1044
27	9	>10000	>10000	>10000	1761
28	10	>10000	3867	3568	1107
29	20	>10000	2486	4973	2771
30	7	>10000	5551	8402	1624
31	7	>10000	2318	3740	2874
32	24	>10000	>10000	>10000	>10000
33	35	>10000	6520	10000	2091
34	8	>10000	10000	10000	2521
35	4	>10000	>10000	>10000	>10000
36	45	>10000	6984	4255	1721
37	8	>10000	4359	5385	1413
38	31	>10000	6468	4721	3688
39	23	>10000	>10000	>10000	1577
40	27	>10000	>10000	>10000	5265
41	30	>10000	2700	2230	2385
42	22	>10000	>10000	2397	1656
43	50	>10000	>10000	4012	2947
44	29	>10000	5090	5842	>10000
45a	12	>10000	7769	5499	>10000
45b	20	>10000	3999	5181	>10000
46	46	>10000	>10000	>10000	>10000
47	20	>10000	9267	7829	>10000

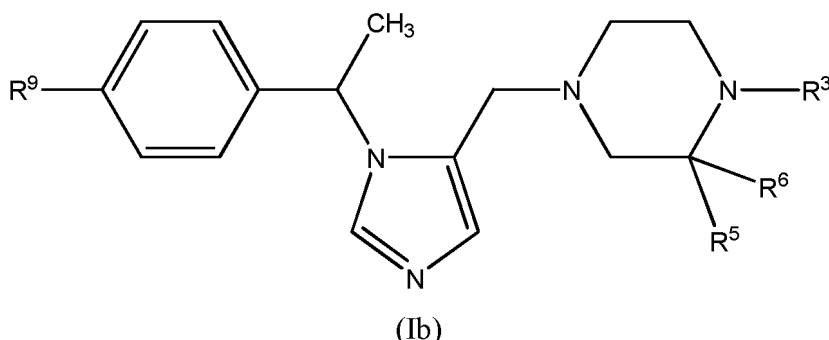
ES 2 742 309 T3

(continuación)

Comp.	CI ₅₀ (nM)				
	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
48	31	>10000	1470	2001	4891
49	14	>10000	1807	2114	>10000
50a	16	>10000	4361	4331	4001
50b	5	>10000	1283	4403	>10000
51	22	>10000	>10000	>10000	>10000
52a	7	>10000	>10000	8488	>10000
52b	27	>10000	6200	3672	>10000
53	13	>10000	6117	>10000	9836
54	14	>10000	2864	3346	>10000
55	10	>10000	2968	2389	8032
56	35	>10000	>10000	>10000	7165
57	5	>10000	2808	2643	2448
58	7	>10000	2572	>10000	>10000
59	9	>10000	6484	3362	2209
60	23	>10000	>10000	>10000	4497
61	23	>10000	>10000	1625	2518
62	43	6944	6208	1144	5642
63	46	10000	>10000	>10000	>10000
64	43	3592	2864	4523	3105
65	10	>10000	8776	1344	3359
66	43	>10000	>10000	>10000	>10000
67	75	>10000	>10000	>10000	>10000
68	80	>10000	>10000	>10000	>10000
69	56	>10000	>10000	>10000	>10000
70	15	>10000	>10000	5952	7680
71	37	>10000	>10000	>10000	>10000
72	14	>10000	>10000	>10000	1173

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (Ib):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en donde:

10 R^3 se selecciona entre Y, -O-Y, -C(O)-Y, -(alquileo C₁-C₆)-Y, -(alquileo C₁-C₆)-C(O)-Y, -(alquileo C₁-C₆)-C(O)-O-Y y -(alquileo C₁-C₆)-O-Y, en donde cada Y se selecciona independientemente entre:

- 15 (1) alquilo C₁-C₆,
 (2) haloalquilo C₁-C₆,
 (3) hidroxialquilo C₁-C₆,
 (4) ciclohaloalquilo C₃-C₆,
 (5) cicloalquilo C₃-C₆,
 (6) fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido hasta con cuatro grupos R⁷,
 (7) heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar
 20 opcionalmente sustituido hasta con cuatro grupos R⁷, y
 (8) heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde
 dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros puede formar opcionalmente un espirociclo con
 un grupo cicloalquilo C₃-C₆ u otro grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y en donde dicho
 grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros y dicho grupo heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10
 25 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo hasta con cuatro
 grupos R⁷, que pueden ser iguales o diferentes, y en donde un átomo de carbono del anillo de un grupo
 heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo;

30 R^5 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, fenilo, -C(O)N(R⁸)₂ y -C(O)-Z, en donde Z se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo y en donde dicho Z está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo y el fenilo está
 opcionalmente sustituido con -N(R⁸)₂,
 R^6 es H,

35 cada vez que aparece R⁷ y cada vez que aparece R⁹, se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -CH₂-(heteroarilo 5 o 6 miembros), heterocicloalquilo de 5 o 6
 miembros, -CH₂- (heterocicloalquilo 5 o 6 miembros), hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, -CN, -N(R⁸)₂, -
 (alquileo C₁-C₆)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -C(O)OR⁸, -SR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -(alquileo C₁-C₆)-C(O)OR⁸, -(alquileo C₁-
 C₆)-SR⁸, -(alquileo C₁-C₆)-S(O)₂R⁸ y -(alquileo C₁-C₆)-C(O)N(R⁸)₂, en donde dichos grupos fenilo, heteroarilo de
 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres
 40 grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, halo, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo, -CN, -N(R⁸)₂ y -OR⁸;
 y cada vez que aparece R⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o bencilo opcionalmente sustituido con uno o
 dos grupos metoxi.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁹ es -F o -CN.

45 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³
 es tiazolilo sustituido con -(alquileo C₁-C₆)-S(O)₂R⁸, R⁵ es H y R⁶ es H.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³
 es fenilo, R⁵ es -C(O)-Z, en donde Z se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo y en donde dicho Z está
 50 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, y R⁶ es H.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³
 es -C(O)-Y, Y se selecciona entre (1) alquilo C₁-C₆, (2) ciclobutilo, (3) fenilo, (4) piridinilo, y (5) tetrahydro-2H-piran-4-
 ilo, R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₄ y fenilo, y R⁶ es H.

55

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ se selecciona entre hidroxialquilo C₁-C₆, -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)-Y, -(alquilenos C₁-C₆)-C(O)-O-Y y -(alquilenos C₁-C₆)-O-Y, donde Y es alquilo C₁-C₆;

y

5 R⁵ es H y R⁶ es H.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

- 10 (R)-2-(4-((1-(1-(4-clorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-5-(2-(etilsulfonil)etil)tiazol;
 (R)-2-(4-((1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-5-(2-(etilsulfonil)etil)tiazol;
 N-(*terc*-butil)-4-((1-((R)-1-(4-cianofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-1-fenilpiperazin-2-carboxamida;
 4-((1R)-1-(5-((4-fenil-3-(piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)etil)benzotrilo;
 4-((1R)-1-(5-((3-(morfolin-4-carbonil)-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)etil)benzotrilo;
 15 ((S)-4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-1-fenilpiperazin-2-il)(piperidin-1-il)metanona;
 (4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(5-metilisoxazol-3-il)metanona;
 (4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(fenil)metanona;
 (4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(fenil)metanona;
 20 1-(4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)etanona;
 (4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
 (4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
 (4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)-2-fenilpiperazin-1-il)(piridin-2-il)metanona y
 (2-(*terc*-butil)-4-((1-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)(fenil)metanona;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente un fármaco anti-VIH, en donde dicho fármaco anti-VIH se selecciona entre un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en terapia.