

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 908**

51 Int. Cl.:

A61K 31/54 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
C07D 285/18 (2006.01) **C07B 59/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2010** **E 15197990 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019** **EP 3034080**

54 Título: **Compuestos de dióxido de iminotiadiazina como inhibidores de BACE, composiciones y su uso**

30 Prioridad:

08.10.2009 US 249685 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2020

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US

72 Inventor/es:

SCOTT, JACK;
STAMFORD, ANDREW, W.;
GILBERT, ERIC, J.;
CUMMING, JARED, N.;
ISERLOH, ULRICH;
MISIASZEK, JEFFREY, A y
LI, GUOQING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 773 908 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

Compuestos de dióxido de iminotiadiazina como inhibidores de BACE, composiciones y su uso

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona ciertos compuestos del dióxido de iminotiadiazina y composiciones que comprenden estos compuestos. Se ha descubierto sorprendentemente que los nuevos compuestos de dióxido de iminotiadiazina de la invención exhiben propiedades que se espera que los hagan ventajosos como inhibidores de BACE y/o para el tratamiento y la prevención de diversas patologías relacionadas con la producción de β -amiloide ("A β ").

Antecedentes

El péptido amiloide beta ("A β ") es un componente principal de las fibrillas y placas de amiloide β , que se considera que desempeñan un papel en un número creciente de patologías. Algunos ejemplos de tales patologías incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria (incluyendo pérdida de memoria asociada a enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson), síntomas de déficit de atención (incluyendo síntomas de déficit de atención asociados a enfermedad de Alzheimer ("AD"), enfermedad de Parkinson y síndrome de Down), demencia (incluyendo demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y síndrome de Down), parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, neurodegeneración, deterioro olfativo (incluyendo deterioro olfativo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y síndrome de Down), angiopatía por β -amiloide (incluyendo angiopatía amiloide cerebral), hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI"), glaucoma, amiloidosis, diabetes del tipo II, hemodiálisis (microglobulinas β_2 y complicaciones que surgen de las mismas), enfermedades neurodegenerativas, tales como Scrapie, encefalitis espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, traumatismo craneoencefálico y similares.

Los péptidos A β son péptidos cortos que están formados por la descomposición proteolítica de la proteína de transmembrana denominada proteína precursora de amiloide ("APP"). Los péptidos A β están formados por la escisión de APP mediante la actividad de β -secretasa cerca de la posición cercana al extremo N-terminal de A β y mediante la actividad de gamma-secretasa en una posición cercana al extremo C-terminal de A β (APP también se escinde mediante la actividad de α -secretasa, dando como resultado el fragmento secretado no amiloidogénico conocido como APP α soluble). Se considera la enzima de escisión de APP en el sitio beta ("BACE-1") como la aspartil proteasa principal responsable de la producción de A β mediante la actividad de β -secretasa. Se ha mostrado que la inhibición de BACE-1 inhibe la producción de A β .

Se estima que la AD afecta a más de 20 millones de personas en todo el mundo y se cree que es la causa más común de demencia. La AD es una enfermedad caracterizada por la degeneración y pérdida de neuronas y también por la formación de placas y ovillos neurofibrilares seniles. En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se limita al tratamiento de sus síntomas en lugar de las causas subyacentes. Los agentes que mejoran los síntomas aprobados para este fin incluyen, por ejemplo, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, tales como memantina (Namenda®, Forrest Pharmaceuticals, Inc.), inhibidores de colinesterasa, tales como donepezilo (Aricept®, Pfizer), rivastigmina (Exelon®, Novartis), galantamina (Razadyne Reminyl®) y tacrina (Cognex®).

En la AD, los péptidos A β , formados a través de la actividad de β -secretasa y gamma-secretasa, pueden formar estructuras terciarias que se agregan para formar fibrillas de amiloide. También se ha mostrado que los péptidos A β forman oligómeros de A β (a veces denominados "agregados de A β " u "oligómeros de Abeta"). Los oligómeros de A β son pequeñas estructuras multiméricas compuestas por 2 a 12 péptidos A β que son estructuralmente distintos de las fibrillas de A β . Las fibrillas de amiloide se pueden depositar en el exterior de las neuronas en densas formaciones conocidas como placas seniles, placas neuríticas o placas difusas en regiones del cerebro importantes para la memoria y la cognición. Los oligómeros de A β son citotóxicos cuando se inyectan en los cerebros de ratas o en cultivo celular. Esta formación y deposición de placas de A β y/o formación de oligómeros de A β , y la muerte neuronal y el deterioro cognitivo resultantes, están entre los distintivos de la patofisiología de la AD. Otros distintivos de la patofisiología de la AD incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares comprendidos por proteína tau anormalmente fosforilada, y neuroinflamación.

Las evidencias sugieren que A β , las fibrillas, agregados, oligómeros, y/o placas de A β pueden desempeñar un papel causal en la patofisiología de la AD (Ohno *et al.*, *Neurobiology of Disease*, n.º 26 (2007), 134-145). Se conoce que las mutaciones en los genes para APP y presenilinas 1/2 (PS 1/2) causan AD familiar y se considera como causante el aumento en la producción de la forma de aminoácido 42 de A β . Se ha mostrado que A β es neurotóxico en cultivo e *in vivo*. Por ejemplo, cuando se inyecta a los cerebros de primates de edad avanzada, A β fibrilar causa la muerte celular neuronal alrededor del sitio de la inyección. También se han publicado otras evidencias directas y circunstanciales del papel de A β en la etiología del Alzheimer.

BACE-1 se ha convertido en una diana terapéutica aceptada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Por

ejemplo, McConlogue *et al.*, J. Bio. Chem., Vol. 282, n.º 36 (septiembre de 2007), han mostrado que las reducciones parciales de la actividad enzimática de BACE-1 y las reducciones concomitantes de los niveles de A β conducen a una inhibición drástica de la patología de tipo AD dirigida por A β , haciendo la β -secretasa una diana para la intervención terapéutica en AD. Ohno *et al.*, Neurobiology of Disease, n.º 26 (2007), 134-145, informan que la supresión genética de BACE-1 en ratones 5XFAD elimina la generación de A β , bloquea la deposición de amiloide, evita la pérdida neuronal descubierta en la corteza y subículo cerebrales (regiones cerebrales que manifiestan la amiloidosis más grave en ratones 5XFAD) y rescata de los déficit de memoria en ratones 5XFAD. El grupo también informa que A β es responsable en última instancia de la muerte neuronal en AD y concluye que la inhibición de BACE-1 se ha validado como un enfoque para el tratamiento de AD. Roberds *et al.*, Human Mol. Genetics, 2001, Vol. 10, n.º 12, 1317-1324, establecieron que la inhibición o la pérdida de la actividad de β -secretasa no produce ningún defecto fenotípico profundo mientras que induce una reducción concomitante en A β . Luo *et al.*, Nature Neuroscience, Vol. 4, n.º 3, marzo de 2001, informan que los ratones deficientes en BACE-1 tienen un fenotipo normal y supresión de la generación de β -amiloide.

BACE-1 también se ha identificado o implicado como diana terapéutica para una número de otras patologías diversas en las que se ha identificado que A β o fragmentos de A β desempeñan un papel causal. Uno de tales ejemplos es en el tratamiento de síntomas de tipo AD de pacientes con síndrome de Down. El gen que codifica APP se encuentra en el cromosoma 21, que es también el cromosoma encontrado como copia extra en el síndrome de Down. Los pacientes con síndrome de Down tienden a adquirir AD a una edad temprana, mostrando casi todos aquéllos con más de 40 años de edad patología de tipo Alzheimer. Se piensa que esto se debe a la copia extra del gen de APP encontrada en estos pacientes, que conduce a la sobreexpresión de APP y, por lo tanto, a un aumento de los niveles de A β causando la prevalencia de AD observada en esta población. Además, los pacientes de Down que tienen una duplicación de una pequeña región del cromosoma 21 que no incluye el gen de APP no desarrollan patología de AD. De ese modo, se piensa que los inhibidores de BACE-1 podrían ser útiles en la reducción de la patología de tipo Alzheimer en pacientes con síndrome de Down.

Otro ejemplo es en el tratamiento de glaucoma (Guo *et al.*, PNAS, Vol. 104, n.º 33, 14 de agosto de 2007). El glaucoma es una enfermedad retiniana del ojo y la causa principal de ceguera irreversible a nivel mundial. Guo *et al.* informan que A β se colocaliza en células ganglionares retinianas apoptóticas (RGC) en glaucoma experimental e induce una considerable pérdida de células RGC *in vivo* de forma dependiente de la dosis y el tiempo. El grupo informa que ha demostrado que la fijación como diana de diferentes componentes de la ruta de formación y agregación de A β , incluyendo la inhibición de β -secretasa sola y junto con otros enfoques, puede reducir de forma eficaz la apoptosis de RGC glaucomatosa *in vivo*. De ese modo, la reducción de la producción de A β mediante la inhibición de BACE-1 podría ser útil, sola o junto con otros enfoques, para el tratamiento de glaucoma.

Otro ejemplo es en el tratamiento de deterioro olfativo. Getchell *et al.*, Neurobiology of Aging, 24 (2003), 663-673, han observado que el epitelio olfativo, un neuroepitelio que reviste la región dorsal posterior de la cavidad nasal, exhibe muchos de los mismos cambios fisiológicos encontrados en los cerebros de pacientes con AD, incluyendo depósitos de A β , la presencia de proteína tau hiperfosforilada y neuritis distróficas, entre otros. Se han informado otras evidencias a este respecto por Bacon AW, *et al.*, Ann NY Acad Sci 2002; 855:723-31; Crino PB, Martin JA, Hill WD, *et al.*, Ann Otol Rhinol Laryngol, 1995;104:655-61; Davies DC, *et al.*, Neurobiol Aging, 1993;14:353-7; Devanand DP, *et al.*, Am J Psychiatr, 2000;157:1399-405; y Doty RL, *et al.*, Brain Res Bull, 1987;18:597-600. Es razonable sugerir que abordar tales cambios mediante la reducción de A β por inhibición de BACE-1 podría ayudar a restaurar la sensibilidad olfativa en los pacientes con AD.

Para compuestos que son inhibidores de BACE-2, otro ejemplo es el tratamiento de diabetes del tipo II, incluyendo diabetes asociada a amiloidogénesis. BACE-2 se expresa en el páncreas. Se ha informado inmunorreactividad de BACE-2 en gránulos secretores de células beta, almacenada conjuntamente con insulina e IAPP, pero que carece de los demás tipos celulares endocrinos y exocrinos. Stoffel *et al.*, documento de Patente WO2010/063718, desvela el uso de inhibidores de BACE-2 en el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como diabetes del tipo II. La presencia de BACE-2 en gránulos secretores de células beta sugiere que puede desempeñar un papel en la amiloidogénesis asociada a diabetes (Finzi, G. Franzi, *et al.*, Ultrastruct Pathol. 2008 nov-dic;32(6):246-51.)

Otras patologías diversas caracterizadas por la formación y deposición de A β o fragmentos del mismo, y/o por la presencia de fibrillas, oligómeros, y/o placas de amiloide, incluyen enfermedades neurodegenerativas, tales como tembladera, encefalitis espongiiforme bovina, traumatismo craneoencefálico ("TBI"), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y similares, diabetes de tipo II (que se caracteriza por la acumulación localizada de fibrillas de amiloide citotóxicas en las células productoras de insulina del páncreas) y angiopatía amiloide. A este respecto se puede hacer referencia a la bibliografía de patentes. Por ejemplo, Kong *et al.*, documento de Patente US2008/0015180, desvelan métodos y composiciones para tratar amiloidosis con agentes que inhiben la formación del péptido A β . En otro ejemplo, Loane, *et al.* informan de la fijación como diana de secretasas proteicas precursoras de amiloide como dianas terapéuticas para traumatismo craneoencefálico (Loane *et al.*, "Amyloid precursor protein secretases as therapeutic targets for traumatic brain injury", Nature Medicine, Advance Online Publication, publicado en línea el 15 de marzo de 2009). Aún otras patologías diversas caracterizadas por la formación y deposición inapropiada de A β o fragmentos del mismo, y/o por la presencia de fibrillas de amiloide, y/o para las que se espera que el/los inhibidor/es de BACE-1 sean de valor terapéutico, se discuten adicionalmente posteriormente en el presente documento.

El potencial terapéutico de la inhibición de la deposición de A β ha motivado que numerosos grupos caractericen BACE-1 e identifiquen inhibidores de BACE-1 y otros inhibidores de enzimas secretasas. Los ejemplos en la bibliografía de patentes están en aumento e incluyen los documentos de Patente WO2006009653, WO2007005404, WO2007005366, WO2007038271, WO2007016012, US2005/0282826, US2007072925, WO2007149033, WO2007145568, WO2007145569, WO2007145570, WO2007145571, WO2007114771, US20070299087, WO2005/016876, WO2005/014540, WO2005/058311, WO2006/065277, WO2006/014762, WO2006/014944, WO2006/138195, WO2006/138264, WO2006/138192, WO2006/138217, WO2007/050721, WO2007/053506, WO2007/146225, WO2006/138230, WO2006/138265, WO2006/138266, WO2007/053506, WO2007/146225, WO2008/073365, WO2008/073370, WO2008/103351, US2009/041201, US2009/041202 y WO2010/047372.

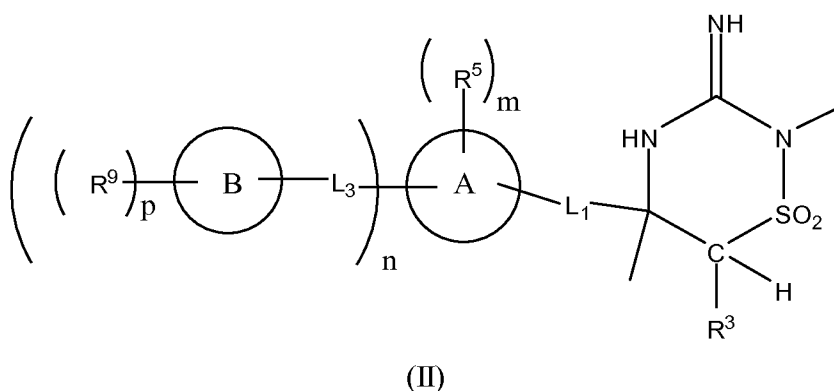
Sumario de la invención

La presente invención proporciona ciertos compuestos de dióxido de iminotiadiazina a los que se denomina colectiva o individualmente en el presente documento "compuesto/s de la invención", como se describe en el presente documento. Se ha descubierto sorprendentemente que los nuevos compuestos de dióxido de iminotiadiazina de la invención exhiben propiedades que se espera que los haga ventajosos como inhibidores de BACE y/o para el tratamiento y la prevención de las diversas patologías descritas en el presente documento.

En cada una de las diversas realizaciones de los compuestos de la invención descritos en el presente documento, incluyendo cada variable aquellas de las Fórmulas (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), y las diversas realizaciones de los mismos, cada variable se selecciona de manera independiente de las demás a menos que se indique de otro modo.

En cada una de las diversas realizaciones de los compuestos de la invención descritos en el presente documento, incluyendo aquellos de las Fórmulas (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), y las diversas realizaciones de los mismos y los compuestos de los ejemplos, se pretende que tales fórmulas y ejemplos incluyan todas las formas de los compuestos, tales como, por ejemplo, cualquier estereoisómero y tautómero de dichos compuestos y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula (II) estructural:



e incluyen tautómeros y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, tautómeros y estereoisómeros, en donde:

-L₁- representa un enlace;

-L₃- es -C(O)NH-;

m, n y p son, cada uno, números enteros seleccionados de manera independiente, en donde:

m es 0 o más;

n es 1; y

p es 0 o más,

en donde el valor máximo de la suma de m y n es el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles disponibles en el anillo A y en donde el valor máximo de p es el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles disponibles en el anillo B;

R³ es H;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo y tienopirazolilo;

cada grupo R⁵ (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y

cicloalquilo;

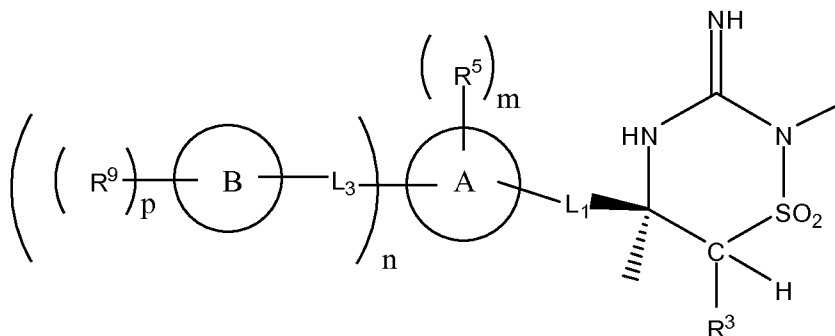
cada R^7 (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, arilalquil-, heteroarilo, heteroarilalquil-, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquil-; cada R^8 (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, heteroalquilo, haloalquilo, haloalqueno, arilo, arilalquil-, heteroarilo, heteroarilalquil-, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquil-; el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolopiridilo y pirrolopirimidinilo; y cada grupo R^9 (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, bencilo y cicloalquilo.

En otras realizaciones, la invención proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de la invención), o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho/s compuesto/s y/o dicho/s tautómero/s, opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en un vehículo o diluyente aceptable (por ejemplo, farmacéuticamente aceptable).

En otras realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención, o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho/s compuesto/s y/o dicho/s tautómero/s, para su uso en el tratamiento, la prevención, la mejora o el retraso de la aparición de una patología por amiloide β (patología por A β) y/o un síntoma o síntomas de la misma en un paciente. Tales tratamientos comprenden, además, opcionalmente, administrar una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales adecuados para tratar el paciente que se va a tratar.

Descripción detallada:

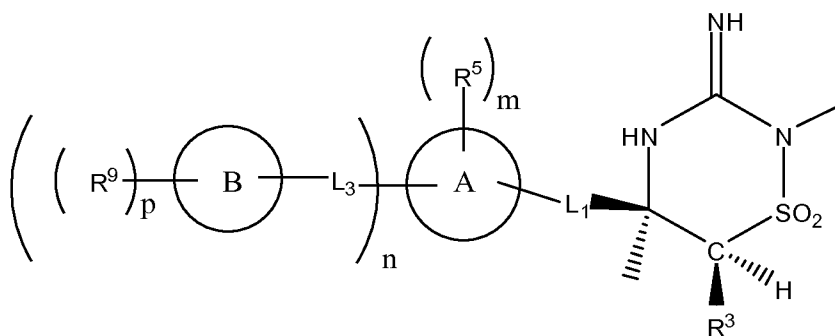
En una realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula (IIA) estructural:



(IIA)

e incluyen tautómeros, de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y tautómeros, en donde R^3 , L_1 , L_3 , el anillo A, el anillo B, R^5 , R^9 , m , n y p son, cada uno, como se define en la Fórmula (II).

En una realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula (IIA-1) estructural:

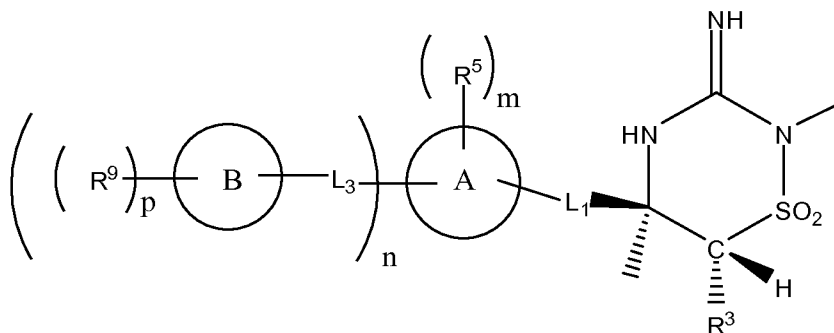


(IIA-1)

e incluyen tautómeros, de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables, de dichos compuestos y tautómeros,

en donde R^3 , L_1 , L_3 , el anillo A, el anillo B, R^5 , R^9 , m, n y p son, cada uno, como se define en la Fórmula (II).

En una realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula (IIA-2) estructural:



(IIA-2)

e incluyen tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, de dichos compuestos y tautómeros, en donde R^3 , L_1 , L_3 , el anillo A, el anillo B, R^5 , R^9 , m, n y p son, cada uno, como se define en la Fórmula (II).

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), n e 1, p es 0 o más y m es 0 o más.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), n e 1, p es 0 o más y m es 0, 1, 2 o 3.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), n e 1, p es 0 o más y m es 0, 1 o 2.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), n e 1, p es 0 o más y m es 0 o 1.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), n e 1, p es 0 o más y m es 1.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), n e 1, p es 0 o más y m es 2.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2), n e 1, p es 0 o más y m es 3.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):
En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo y tienopirazolilo.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):
n es 1 y L_3 es $-C(O)NH-$.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):

n es 1 o más;
p es 0 o más; y
cada anillo B se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolopiridilo y pirrolopirimidinilo.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):
m es 1 y cada grupo R^5 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-SF_5$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} y cicloalquilo.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):
m es 1 y cada grupo R^5 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-SF_5$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} y ciclopropilo.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):

m es 0 o más, n es 1, p es 1 o más y cada grupo R^9 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, bencilo y cicloalquilo.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (II), (IIA), (IIA-1) y (IIA-2):

m es 0 o más, n es 1, p es 1 o más y cada grupo R^9 se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, bencilo y ciclopropilo.

En otra realización, la presente invención incluye los deuterados de los compuestos de la invención, o los tautómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto deuterado o tautómero de la invención. Los ejemplos específicos de los compuestos deuterados de la invención son como se describen y ejemplifican en el presente documento e incluyen los compuestos deuterados de las Fórmulas (II^d). Aquellos expertos habituales en la materia apreciarán fácilmente que, además de los ejemplos mostrados, otros átomos de hidrógeno disponibles se puedan deutar de una manera similar a la descrita en lo sucesivo en el presente documento. Tales compuestos deuterados también han de considerarse como parte de los compuestos de la invención. El compuesto resultante se denomina en el presente documento como compuesto "deuterado" de la invención o, como alternativa, como "deuterado/s" de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden deutar de una manera conocida por aquellos expertos habituales en la materia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

En otra realización, la presente invención incluye un estereoisómero o una mezcla racémica de un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero. Se apreciará que, aunque la presente invención incluya todos los estereoisómeros y las mezclas racémicas de los compuestos de la invención, la configuración estereoscópica mostrada en las fórmulas estructurales y en los ejemplos también se contempla como parte del alcance de la invención.

En otra realización, los compuestos de la invención son cada uno de los compuestos de las siguientes tablas y tienen una estructura mostrada para el ejemplo correspondiente en los ejemplos preparativos a continuación.

La presente invención incluye tautómeros y estereoisómeros de cada uno de los compuestos de ejemplo de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, dichos estereoisómeros, y/o dichos tautómeros. Tales tautómeros y estereoisómeros de cada uno de los compuestos de ejemplo, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, dichos estereoisómeros, y/o dichos tautómeros, representan, cada uno, realizaciones adicionales de la invención.

En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente adecuado.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un tautómero o isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un tautómero de un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, junto con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Algunos ejemplos de agentes terapéuticos adicionales para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen los fármacos seleccionados entre el grupo que consiste en: (a) fármacos útiles para el tratamiento

de enfermedad de Alzheimer y/o fármacos útiles para tratar uno o más síndromes síntomas de enfermedad de Alzheimer, (b) fármacos útiles para inhibir la síntesis de A β y (c) fármacos útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas.

- 5 Algunos ejemplos adicionales de agentes terapéuticos adicionales para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen fármacos útiles para el tratamiento, la prevención, el retraso de la aparición, la mejora de cualquier patología asociada a A β y/o un síntoma de la misma. Algunos ejemplos de patologías asociadas a A β incluyen: enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria, pérdida de memoria asociada a enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria asociada a enfermedad de Parkinson, síntomas de déficit de atención, síntomas de déficit de atención asociados a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, demencia, ictus, microgliosis e inflamación cerebral, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, neurodegeneración, deterioro olfativo, deterioro olfativo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI"), glaucoma, amiloidosis, diabetes del tipo II, complicaciones de hemodiálisis (de microglobulinas β_2 y complicaciones que surgen de las mismas en pacientes de hemodiálisis), tembladera, encefalitis espongiiforme bovina, traumatismo craneoencefálico ("TBI") y enfermedad de Creutzfeld-Jakob.
- 10 En realizaciones de la invención que comprenden al menos un agente terapéutico adicional, algunos ejemplos adicionales de agentes terapéuticos adicionales para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen: antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas de m_1 (tales como acetilcolina, oxotremorina, carbachol o McNa343) o antagonistas de m_2 (tales como atropina, dicicloverina, tolterodina, oxibutinina, ipratropio, metoxtramina, tripitamina o galamina)); inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa, tales como donepezilo (Aricept®), galantamina (Razadyne®) y rivastigimina (Exelon®); antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (por ejemplo, Namenda® (memantina HCl, disponible en Forrest Pharmaceuticals, Inc.); combinaciones de inhibidores de colinesterasa y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; anticuerpos anti-amiloide (tales como bapineuzemab, Wyeth/Elan); vitamina E; agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; antibióticos; secretágonos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA $_A$; inhibidores de la agregación de amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa; inhibidores de PDE-10; inhibidores de Tau quinasa (por ejemplo, inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5 o inhibidores de ERK); inhibidores de la agregación de Tau (por ejemplo, Rember®); inhibidores de RAGE (por ejemplo, TTP 488 (PF-4494700)); vacuna anti-Abeta; ligandos de APP; agentes que regulan positivamente la insulina, agentes reductores de colesterol, tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas, tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina) y/o inhibidores de la absorción de colesterol (tales como Ezetimiba) o combinaciones de inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores de la absorción de colesterol (tales como, por ejemplo, Vytorin®); fibratos (tales como, por ejemplo, clofibrato, Clofibrato, Etofibrato y Clofibrato de Aluminio); combinaciones de fibratos y agentes reductores de colesterol y/o inhibidores de la absorción de colesterol; agonistas de receptores nicotínicos; niacina; combinaciones de niacina e inhibidores de la absorción de colesterol y/o agentes reductores de colesterol (por ejemplo, Simcor® (niacina/simvastatina, disponible en Abbott Laboratories, Inc.); agonistas de LXR; miméticos de LRP; antagonistas del receptor H3; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas de 5-HT4 (por ejemplo, PRX-03140 (Epix Pharmaceuticals)); antagonistas del receptor 5-HT6; moduladores o antagonistas del receptor mGluR1; moduladores o antagonistas del receptor mGluR5; antagonistas de mGluR2/3; antagonistas del receptor EP2 de Prostaglandina; inhibidores de PAI-1; agentes que pueden inducir la evacuación de Abeta, tales como gelsolina; compuestos atenuadores de metaloproteínas (por ejemplo, PBT2); y moduladores de GPR3; y antihistamínicos, tales como Dimebolina (por ejemplo, Dimebon®, Pfizer).

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención y una cantidad eficaz de uno o más agonistas o antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas de m_1 o antagonistas de m_2), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención proporciona combinaciones que comprenden una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, clorhidrato de (\pm)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible con el nombre comercial Aricept® de clorhidrato de

donepezilo), inhibidores del receptor de N-metil-D-aspartato (tales como, por ejemplo, Namenda® (memantina HCl)); anticuerpos anti-amiloide (tales como bapineuzumab, Wyeth/Elan), inhibidores de gamma secretasa, moduladores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa distintos de los compuestos de la invención.

- 5 En una realización, la invención proporciona combinaciones que comprenden una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, clorhidrato de (\pm) -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible con el nombre comercial Aricept® de clorhidrato de donepezilo), inhibidores del receptor de N-metil-D-aspartato (tales como, por ejemplo, Namenda® (memantina HCl)).

En una realización, la invención proporciona combinaciones que comprenden una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de gamma secretasa.

15 En una realización, la invención proporciona combinaciones que comprenden una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más moduladores de gamma secretasa.

20 En una realización, la invención proporciona combinaciones que comprenden una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de la invención, o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de gamma secretasa y en combinación adicional con uno o más moduladores de gamma secretasa.

25 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en forma pura, en forma aislada y/o en forma aislada y pura.

30 Los deuterados de los compuestos de la invención, o tautómeros o estereoisómeros de dichos deuterados, o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos deuterados, dichos estereoisómeros, y/o dichos tautómeros, también se contemplan como incluidos dentro del alcance de la invención y se han descrito más completamente anteriormente.

35 También se describe un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de β -secretasa que comprende exponer una población de células que expresan β -secretasa al menos a un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero.

45 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de β -secretasa en un paciente.

50 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de BACE-1 que comprende exponer una población de células que expresan BACE-1 al menos a un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero. En una de tales realizaciones, dicha población de células está *in vivo*. En otra de tales realizaciones, dicha población de células está *ex vivo*. En otra de tales realizaciones, dicha población de células está *in vitro*.

60 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de BACE-2 que comprende exponer una población de células que expresan BACE-2 al menos a un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero. En una de tales realizaciones, dicha población de células está *in vivo*. En otra de tales realizaciones, dicha población de células está *ex vivo*. En otra de tales realizaciones, dicha población de células está *in vitro*.

65 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o

estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de BACE-1 en un paciente.

5 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de BACE-2 en un paciente.

10 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de la formación de A β a partir de APP en un paciente.

15 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de la formación de placa de A β en un paciente.

En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de la formación de fibrillas de A β en un paciente.

20 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de la formación de oligómeros de A β en un paciente.

25 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de la formación de fibrillas de A β y oligómeros de A β en un paciente.

30 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de la formación de placas seniles y/u ovillos neurofibrilares en un paciente.

35 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la aparición de una patología por amiloide β ("patología por A β ") y/o uno o más síntomas de dicha patología en un paciente.

40 En otra realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la aparición de una o más patologías asociadas a A β y/o uno o más síntomas de una o más patologías asociadas a A β . Algunos ejemplos de patologías asociadas a A β incluyen: enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria, pérdida de memoria asociada a enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria asociada a enfermedad de Parkinson, síntomas de déficit de atención, síntomas de déficit de atención asociados a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, demencia, ictus, microgliosis e inflamación cerebral, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, neurodegeneración, deterioro olfativo, deterioro olfativo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI"), glaucoma, amiloidosis, diabetes del tipo II, amiloidogénesis asociada a diabetes, complicaciones de hemodiálisis (de microglobulinas β_2 y complicaciones que surgen de las mismas en pacientes de hemodiálisis), tembladera, encefalitis espongiiforme bovina, traumatismo craneoencefálico ("TBI") y enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

55 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades neurodegenerativas en un paciente.

60 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en la inhibición de la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína amiloide beta) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro). El compuesto se administra opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de una o más enfermedades neurodegenerativas en un paciente.

65 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o

dicho tautómero, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en donde el uno o más compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un paciente.

5 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento del síndrome de Down, en donde el uno o más compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) se administran solos u opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz (por ejemplo, terapéuticamente eficaz) de uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento del síndrome de Down en un paciente.

15 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento del deterioro cognitivo leve, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento del deterioro cognitivo leve en un paciente.

25 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento del glaucoma, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento del glaucoma, a un paciente.

30 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de la angiopatía amiloide cerebral, a un paciente.

40 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento del ictus, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento del ictus, a un paciente.

45 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento de la demencia, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de la demencia en un paciente.

50 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento de la microgliosis, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de la microgliosis.

60 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento de la inflamación cerebral, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de la inflamación cerebral a un paciente.

65 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o

estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, para su uso en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u

5 opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico a un paciente.

En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de la invención, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o

10 dicho tautómero, para su uso en el tratamiento de la pérdida de función olfativa, en donde el uno o más (por ejemplo, uno) compuestos de la invención (o un tautómero o estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero), se administran solos u opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de la pérdida de función olfatoria, a un paciente.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, clorhidrato de (\pm)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible con el nombre comercial Aricept® de clorhidrato de donepezilo).

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de anticuerpo de A β , inhibidores de gamma secretasa, moduladores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa distintos de un compuesto de la invención.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales son Exelon (rivastigmina).

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de Cognex (tacrina).

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de inhibidor de Tau quinasa (por ejemplo, inhibidor de GSK3 β , inhibidor de cdk5, inhibidor de ERK).

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de una vacuna anti-A β .

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de un ligando de APP.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más agentes que regulan positivamente la enzima de degradación de insulina y/o neprilisina.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más agentes reductores de colesterol. Algunos ejemplos de dichos agentes reductores de colesterol incluyen: estatinas, tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina, e inhibidores de absorción de colesterol, tales como Ezetimiba y fitonutrientes.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más fibratos. Algunos ejemplos de dichos fibratos incluyen clofibrato, Clofibrida, Etofibrato y Clofibrato de aluminio.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más agonistas de LXR.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más miméticos de LRP.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más antagonistas del receptor 5-HT $_6$.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más agonistas de receptores nicotínicos.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más antagonistas del receptor H3.

- 5 En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más inhibidores de histona desacetilasa.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más inhibidores de hsp90.

- 10 En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más agonistas del receptor muscarínico m1.

- 15 En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más antagonistas del receptor 5-HT6, moduladores alostéricos positivos o agonistas de mGluR1 y mGluR5.

- 20 En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más antagonistas de mGluR2/3.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación.

- 25 En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más antagonistas del receptor EP2 de prostaglandina.

En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más inhibidores de PAI-1.

- 30 En una realización, en cada uno de los tratamientos indicados anteriormente, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más agentes que pueden inducir la evacuación de A β . Un ejemplo de un agente que puede inducir aflujo de A β es gelsolina.

- 35 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende, en recipientes separados, en un envase individual, composiciones farmacéuticas para su uso en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) en un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad eficaz de otro ingrediente farmacéuticamente activo (como se describe posteriormente), siendo
40 eficaces las cantidades combinadas del compuesto de la invención y el otro ingrediente farmacéuticamente activo para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ejemplo, proteína amiloide beta) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) inhibir BACE.

- 45 En sus diversas realizaciones, la invención proporciona uno cualquiera de los tratamientos desvelados anteriormente y posteriormente, en donde el compuesto o compuestos de la invención es un compuesto o compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos a modo de ejemplo de la invención descritos posteriormente.

- 50 En sus diversas realizaciones, la invención proporciona una cualquiera de las composiciones farmacéuticas desveladas anteriormente y posteriormente, en donde el compuesto o compuestos de la invención es un compuesto o compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos a modo de ejemplo de la invención descritos posteriormente.

- 55 Otras realizaciones de la presente invención se dirigen a una cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores que se dirigen a compuestos de la invención, o al uso de compuestos de la invención (por ejemplo, las realizaciones dirigidas a métodos de tratamiento, composiciones farmacéuticas y kits).

DEFINICIONES

- 60 Los términos usados en el presente documento tiene su significado ordinario y el significado de tales términos es independiente en cada aparición del mismo. Pese a ello y excepto cuando se indique otra cosa, se aplican las siguientes definiciones en la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, los nombres comunes y las estructuras químicas se pueden usar de forma intercambiable para describir la misma estructura.
65 Estas definiciones se aplican independientemente de si el término se usa por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique otra cosa. Por tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo", así como a la

parte "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", arilalquil-, alquilaryl-, "alcoxi", etc.

Se entenderá que, en las diversas realizaciones de la invención descritas en el presente documento, cualquier variable no definida de manera específica en el contexto de la realización es como se define en la Fórmula (II).

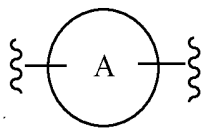
5 Cualquier carbono, así como cualquier heteroátomo con valencias sin satisfacer en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en el presente documento se supone que tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

10 Como se describe en el presente documento, los "compuestos de ejemplo de la invención" (o "compuestos de ejemplo" o "ejemplos") incluyen, colectiva e individualmente, cada uno de los compuestos expuestos con los números de ejemplo en los ejemplos preparativos.

15 Como se describe en el presente documento, las variables, tales como R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , pueden estar no sustituidas o sustituidas con uno o más grupos R^5 . Se entenderá que el límite superior del número de sustituyentes (a los que se hace referencia en la expresión "uno o más sustituyentes") es el número de átomos de hidrógeno disponibles en el resto relevante (R^1 , R^2 , R^3 o R^4) que están disponibles para su reemplazo por un sustituyente que dará como resultado un resto químicamente estable.

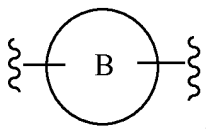
20 Como se describe en el presente documento, una o más de las variables $-L_1-$, $-L_2-$ y $-L_3-$ de las Fórmulas generales, opcionalmente, representan, de manera independiente, un enlace. Se entenderá que cuando tal variable representa un enlace, los restos que se muestran conectados mediante esa variable se unen directamente mediante enlace covalente.

25 El resto



30 que puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento, representa un anillo denominado en el presente documento "anillo A".

El resto



35 que puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento, representa un anillo denominado en el presente documento "anillo B".

La expresión "al menos uno" significa uno o más de uno, por ejemplo, 1, 2 o 3, o, en otro ejemplo, 1 o 2 o, en otro ejemplo, 1.

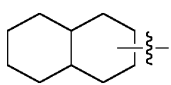
40 En las diversas Fórmulas de los compuestos de la invención, por ejemplo, en la Fórmula (II), m, n y p son, cada uno, números enteros seleccionados de manera independiente, en donde:

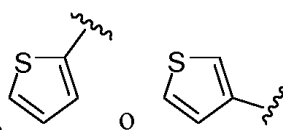
m es 0 o más;

n es 1e; y

p es 0 o más,

en donde el valor máximo de la suma de m y n es el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles disponibles en el anillo A y en donde el valor máximo de p es el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles disponibles en el anillo B. Excepto en las formas de sal, la expresión "número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles disponibles" se refiere al número máximo que dará como resultado una molécula neutra.

A modo de ilustración, cuando el anillo A es un grupo , el valor máximo de la suma de m y n es 17.



Cuando el anillo A es un grupo  O , el valor máximo de la suma de m y n es 3.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo.

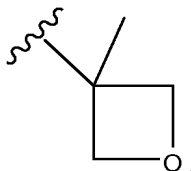
- 5 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo monocíclico" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico de 4 a 7 elementos que comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo, siendo dichos heteroátomos de anillo seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en N, O y S y los óxidos de los mismos. El punto de unión al resto precursor es a cualquier carbono de anillo o heteroátomo de anillo disponible. Algunos ejemplos de restos heteroarilo monocíclico incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo,
- 10 piridona, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo), pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo y triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazinilo) y los óxidos de los mismos.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo monocíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico de 3 a 7 elementos. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalqueno monocíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático de 3 a 7 elementos que contiene uno o más enlaces dobles de carbono-carbono. Algunos ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

- 25 Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo monocíclico" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 elementos que comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo, siendo dichos heteroátomos de anillo seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en N, N-óxido, O, S, S-óxido, S(O) y S(O)₂. El punto de unión al resto precursor es a cualquier carbono de anillo o heteroátomo de anillo disponible. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo monocíclico incluyen piperidilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, *beta* lactama, *gamma* lactama, *delta* lactama, *beta* lactona, *gamma* lactona, *delta* lactona y pirrolidinona y los óxidos de los mismos.

- 30 Algunos ejemplos de oxetanilo sustituido con alquilo incluyen el resto:

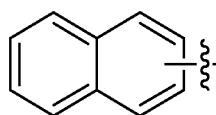


- 35 Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalqueno monocíclico" se refiere a un grupo heterocicloalqueno monocíclico de 4 a 7 elementos que comprende de 1 a 4 heteroátomos de anillo, siendo dichos heteroátomos de anillo seleccionados, de manera independiente, del grupo que consiste en N, N-óxido, O, S, S-óxido, S(O) y S(O)₂. El punto de unión al resto precursor es a cualquier carbono de anillo o heteroátomo de anillo disponible. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalqueno monocíclico incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, dihidrotiofenilo y dihidrotiopiranilo y los óxidos de los mismos.
- 40

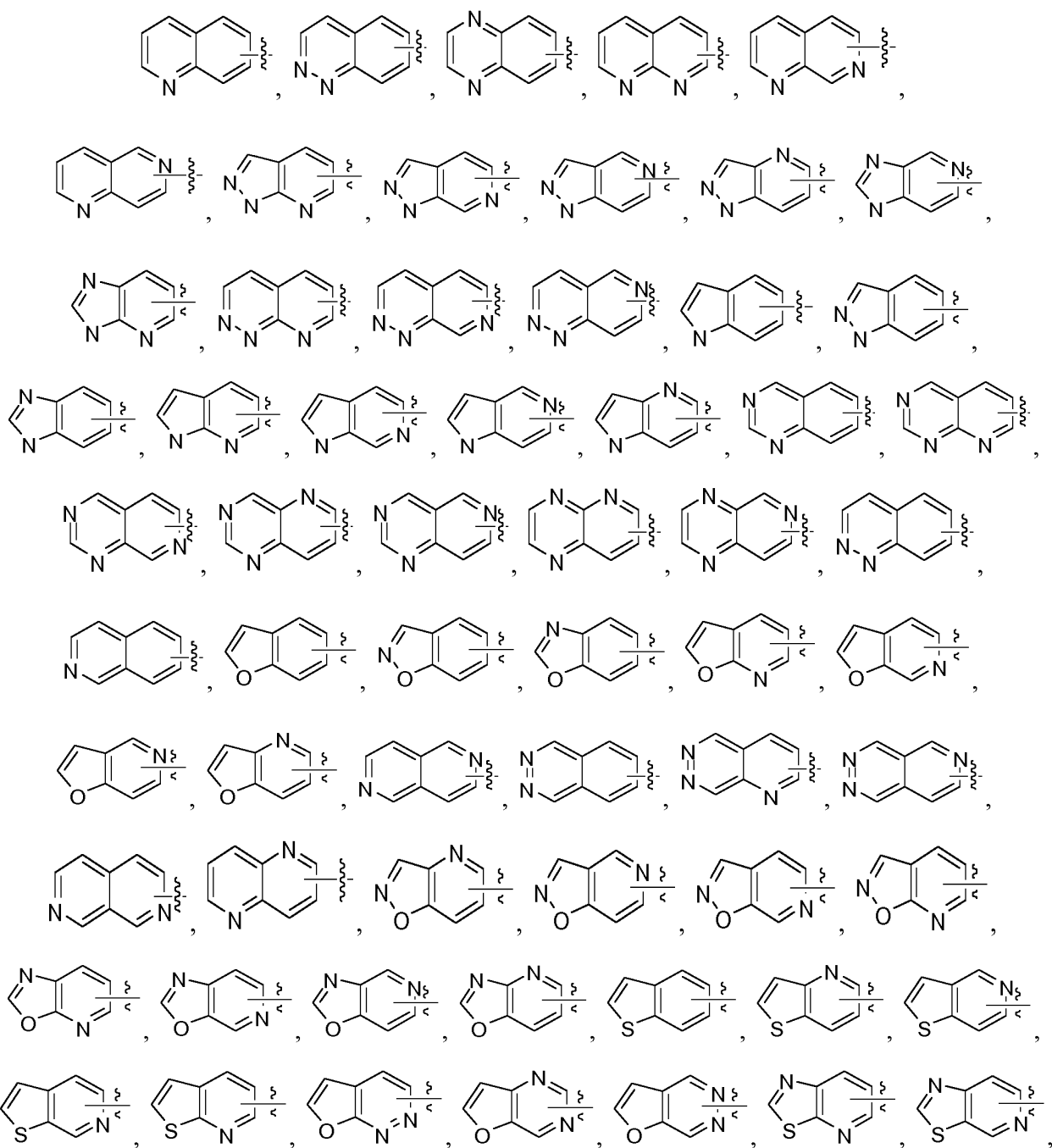
- 45 Como se usa en el presente documento, el término "grupo multicíclico" se refiere a un sistema de anillos condensados que comprende dos (bicíclicos), tres (tricíclicos) o más anillos condensados, en donde cada anillo del sistema de anillos condensados se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, cicloalqueno monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico y heterocicloalqueno monocíclico. El punto de unión al resto precursor es a cualquier carbono de anillo disponible o (si está presente) heteroátomo de anillo en cualquiera de los anillos condensados.
- 50

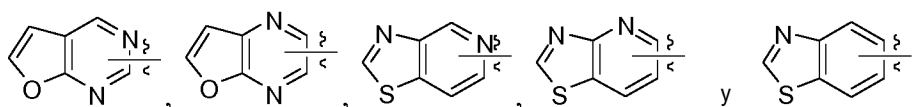
Se entenderá que cada uno de los siguientes grupos multicíclicos representados puede estar no sustituido o sustituido, como se describe en el presente documento. Solo el punto de unión al resto precursor se muestra mediante la línea ondulada.

- 55 El término grupos multicíclicos incluye grupos aromáticos bicíclicos. Algunos ejemplos de grupos multicíclicos que son grupos aromáticos bicíclicos incluyen:



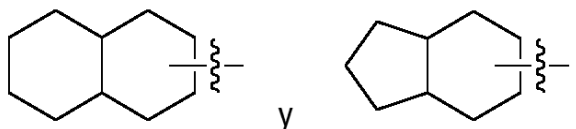
El término grupos multicíclicos incluye grupos heteroaromáticos bicíclicos que comprenden de 1 a 3 o más heteroátomos de anillo, siendo cada uno de dichos heteroátomos de anillo seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en N, O y S, S(O), S(O)₂ y óxidos de N, O y S y óxidos de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de grupos multicíclicos que son grupos heteroaromáticos bicíclicos que comprenden de 1 a 3 heteroátomos de anillo, siendo cada uno de dichos heteroátomos de anillo seleccionado, de manera independiente, de N, O y S, incluyen los siguientes y los óxidos de los mismos:





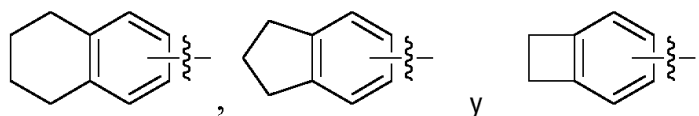
El término grupos multicíclicos incluye grupos cicloalquilo bicíclicos saturados. Algunos ejemplos de grupos multicíclicos que son grupos cicloalquilo bicíclicos saturados incluyen los siguientes:

5



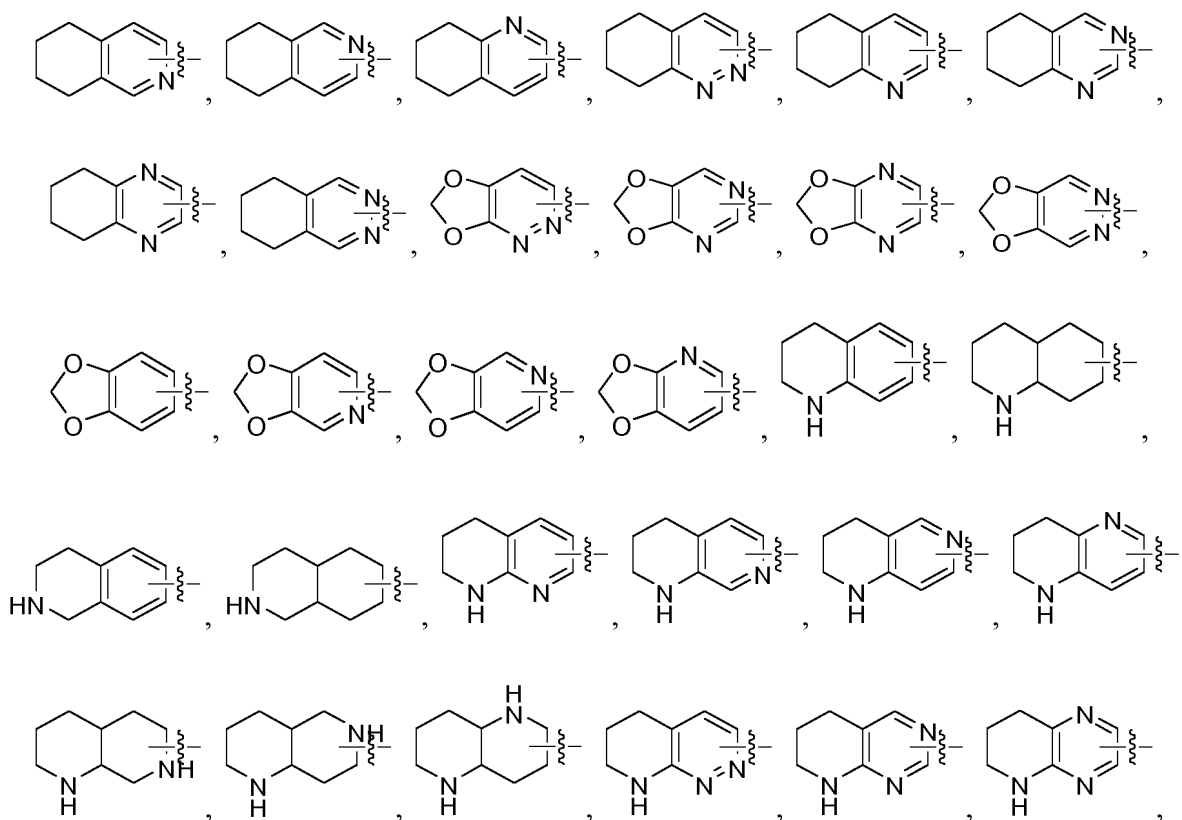
El término grupo multicíclico incluye grupos cicloalquilo bicíclicos parcialmente insaturados. Algunos ejemplos de grupos multicíclicos que comprenden grupos cicloalquilo bicíclicos parcialmente insaturados incluyen los siguientes:

10

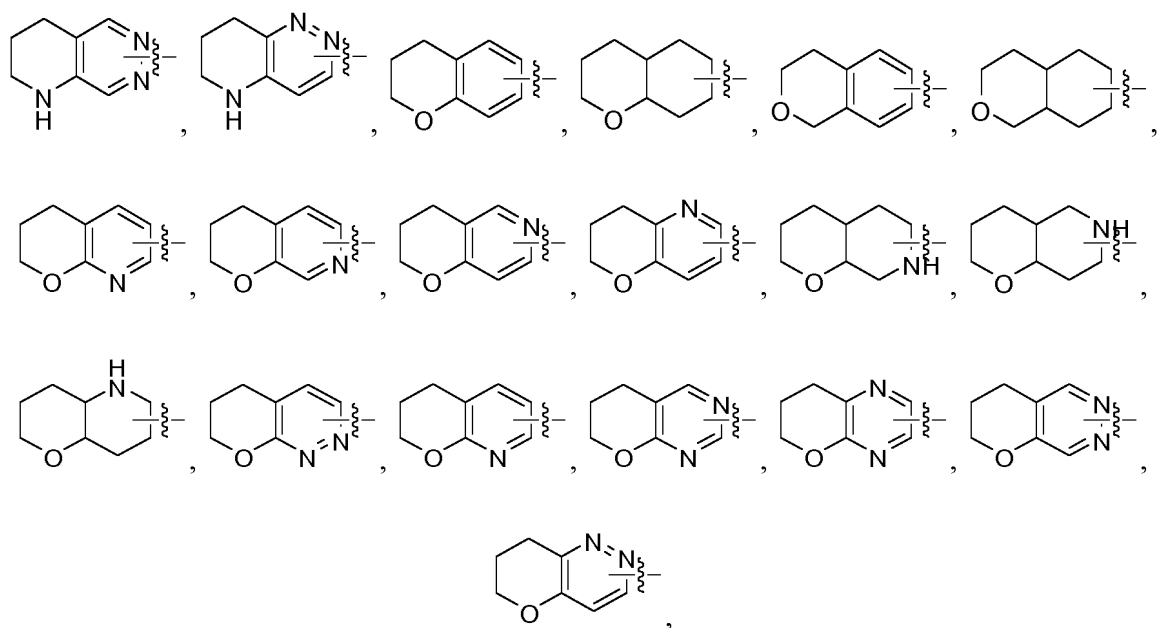


El término grupos multicíclicos incluye grupos bicíclicos parcial o totalmente saturados que comprenden de 1 a 3 heteroátomos de anillo, siendo cada uno de dichos heteroátomos de anillo seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en N, O y S, S(O), S(O)₂ y los óxidos de N y S. Tales anillos también pueden contener, opcionalmente, uno o más grupos oxo, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de grupos multicíclicos que son grupos bicíclicos parcial o totalmente saturados que comprenden de 1 a 3 heteroátomos de anillo, siendo cada uno de dichos heteroátomos de anillo seleccionado, de manera independiente, de N, O y S, incluyen los siguientes y los óxidos de los mismos:

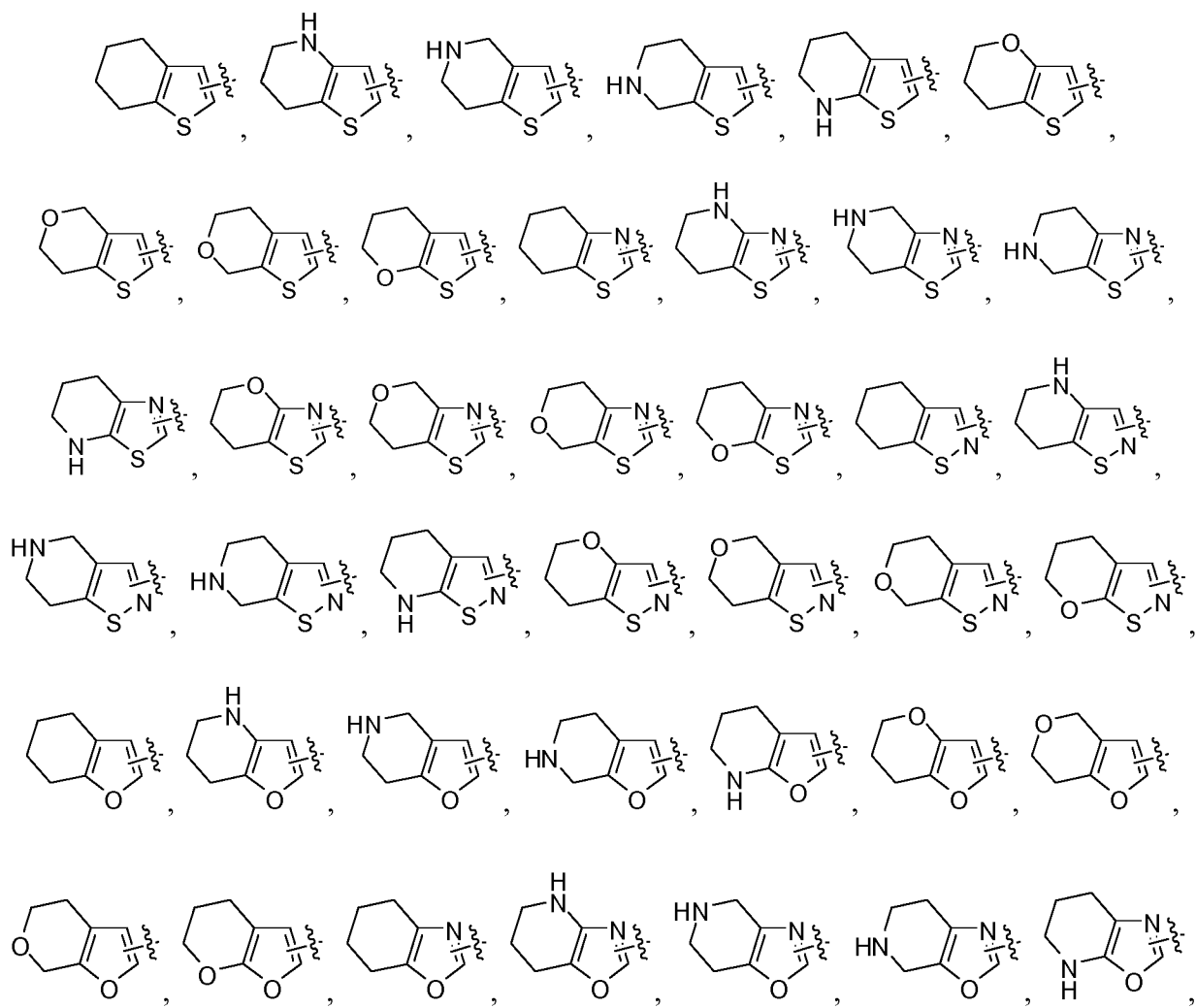
20



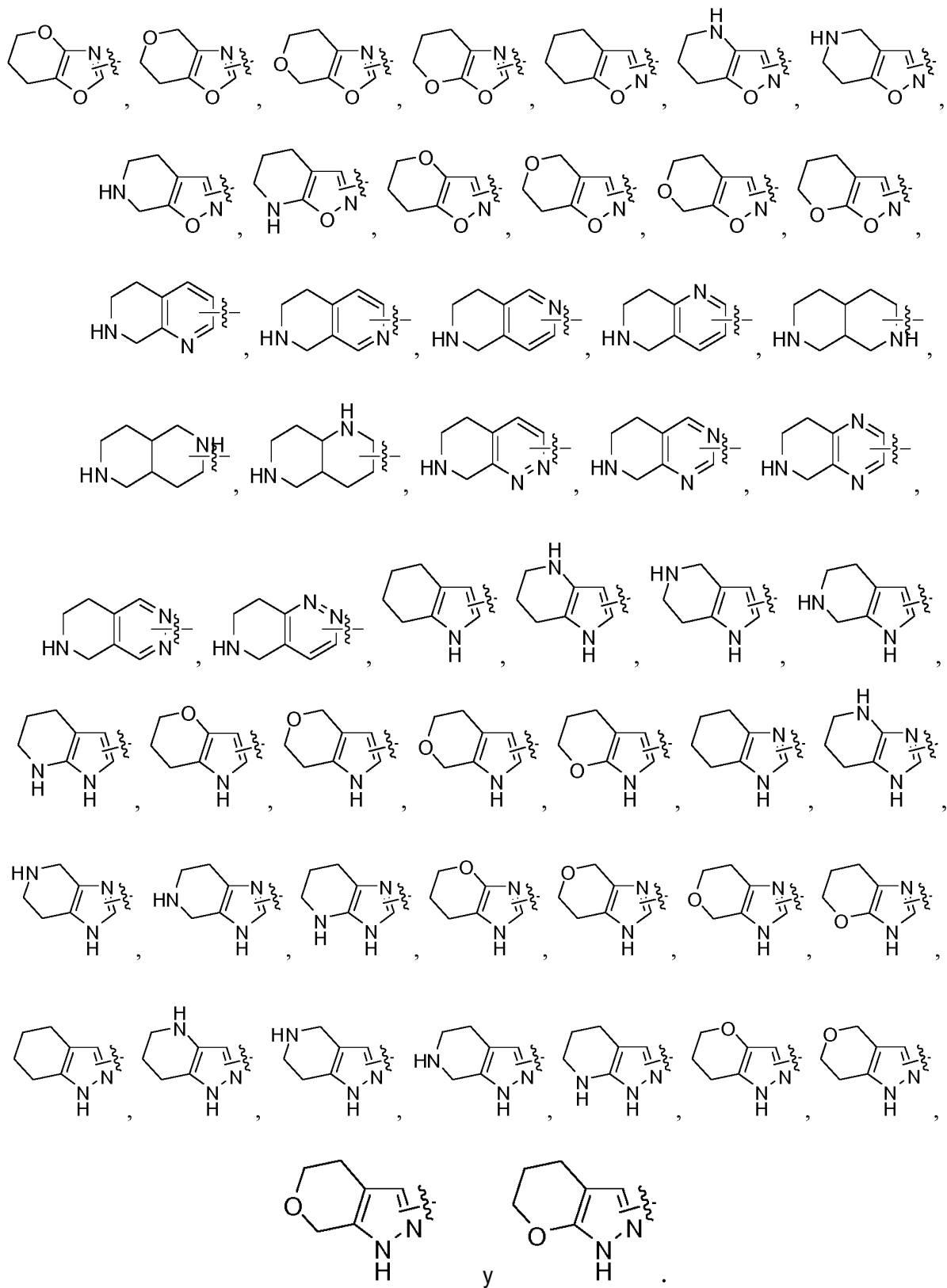
25



5

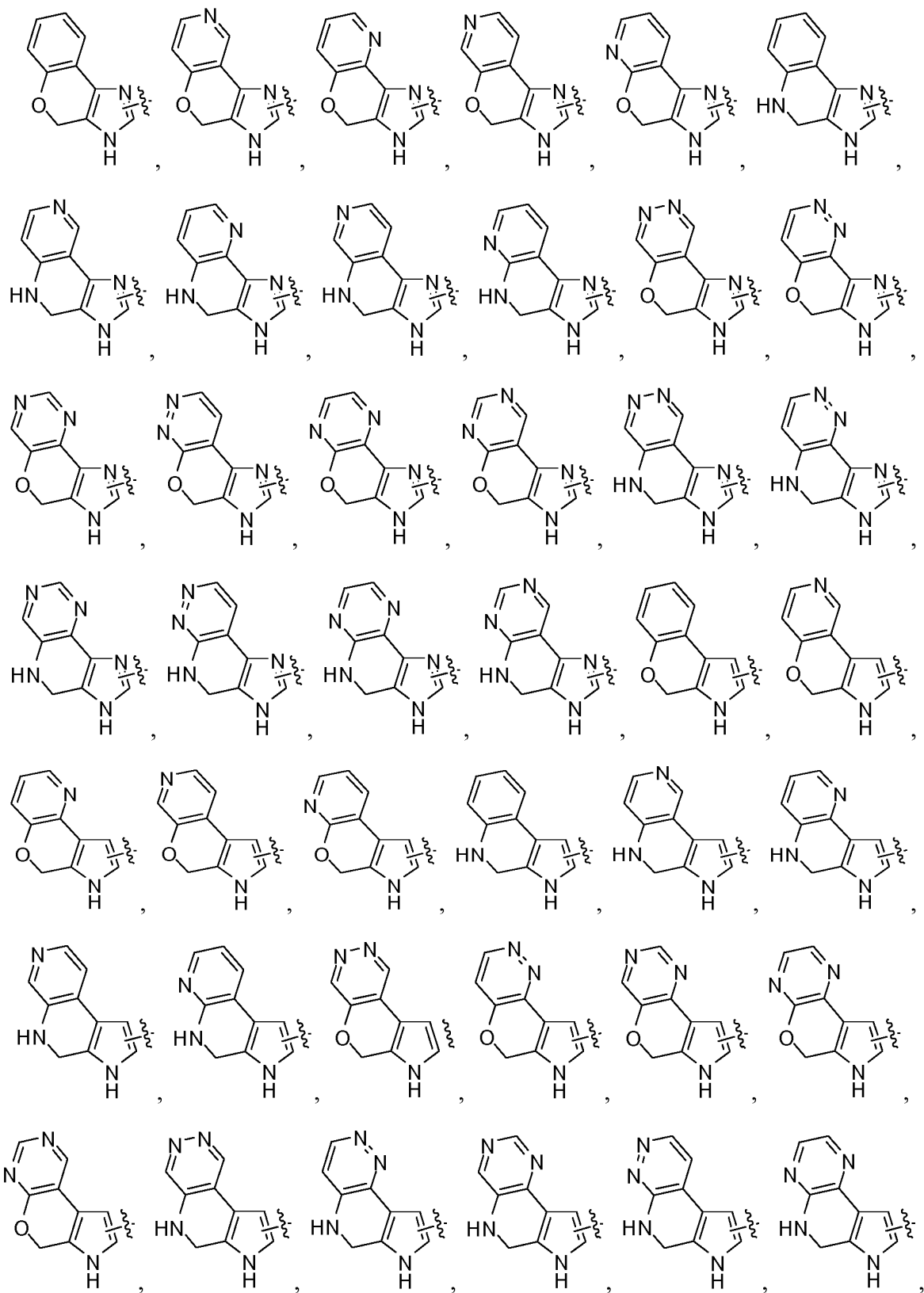


10

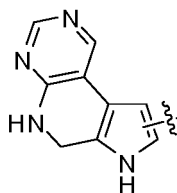


El término grupos multicíclicos incluye grupos tricíclicos aromáticos, grupos cicloalquilo tricíclicos, así como grupos tricíclicos heteroaromáticos y parcial y totalmente saturados. En cuanto a los grupos tricíclicos que comprenden heteroátomos de anillo, dichos grupos tricíclicos comprenden uno o más heteroátomos de anillo (por ejemplo, de 1 a 5), en donde cada uno de dichos heteroátomos de anillo se selecciona, de manera independiente, de N, O y S, S(O), S(O)₂ y los óxidos de N, O y S. Algunos ejemplos de grupos tricíclicos multicíclicos incluyen los siguientes y, cuando

sea posible, los óxidos de los mismos:



y



El término "paciente" incluye tanto animales humanos como no humanos. Los animales no humanos incluyen aquellos animales de investigación y animales de compañía, tales como ratones, primates, macacos, homínidos, caninos (por ejemplo, perros) y felinos (por ejemplo, gatos domésticos).

El término "composición farmacéutica" (o "composición farmacéuticamente aceptable") significa una composición adecuada para su administración a un paciente. Tales composiciones pueden contener el compuesto puro (o compuestos) de la invención o mezclas de los mismos, o sales, isómeros, o tautómeros de los mismos, o pueden contener uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El término "composición farmacéutica" también pretende incluir tanto la composición en masa como las unidades de dosificación individuales que comprenden más de un (por ejemplo, dos) agente farmacéuticamente activo, tal como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición en masa y cada unidad de dosificación individual puede contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" anteriormente mencionados. La composición en masa es un material que aún no se ha formado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral, tal como comprimidos, píldoras y similares. De manera similar, el tratamiento descrito en el presente documento de un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención también pretende incluir la administración de la composición en masa y las unidades de dosificación individuales mencionadas anteriormente.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren el flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. El término ramificado significa que uno o más grupos alquilo, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. El "alquilo" puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada sustituyente como se describe en el presente documento o seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, espirocicloalquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, carboxi y -C(O)O-alquilo. Algunos ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

El término "haloalquilo" significa un alquilo como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo se reemplazan por un grupo halo definido anteriormente.

El término "heteroalquilo" significa un resto alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene uno o más átomos de carbono, por ejemplo, uno, dos o tres átomos de carbono, reemplazados con uno o más heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, donde el punto de unión al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. Tales heteroátomos adecuados incluyen O, S, S(O), S(O)₂ y -NH-, -N(alquil)-. Algunos ejemplos incluyen éteres, tioéteres, aminas (primaria, secundaria y terciaria), hidroximetilo, 3-hidroxipropilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y similares.

El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y, más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. El término ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquenilo lineal. El "alquenilo" puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo). Algunos ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

El término "alquilenilo" significa un grupo difuncional obtenido mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de alquilenilo incluyen metileno, etileno y propileno. Más generalmente, el sufijo "eno" en alquilo, arilo, heterocicloalquilo, etc. indica un resto divalente, por ejemplo, -

CH₂CH₂- es etileno y



5 es para-fenileno.

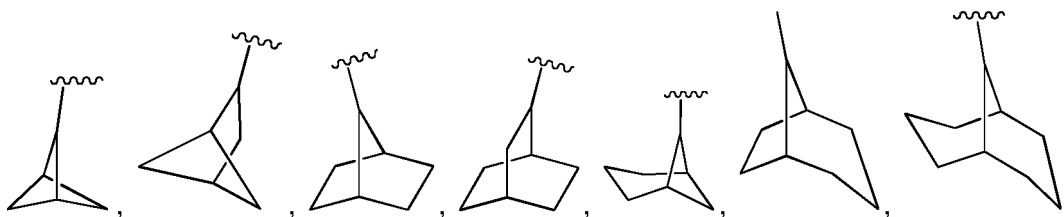
El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un enlace triple de carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y, más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. El término ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. Algunos ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. El "alquinilo" puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada sustituyente seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

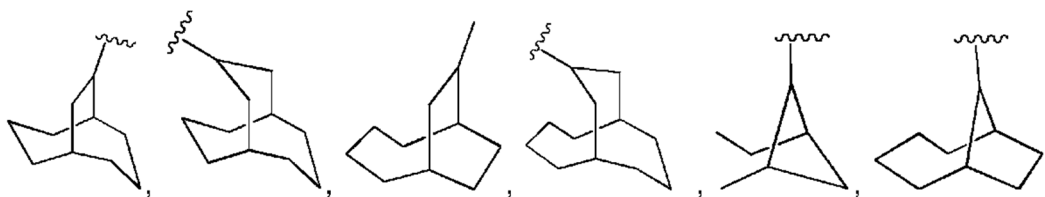
El término "alquenileno" significa un grupo difuncional obtenido mediante la retirada de un hidrógeno de un grupo alquenilo que se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de alquenileno incluyen -CH=CH-, -C(CH₃)=CH- y -CH=CHCH₂-.

El término "arilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

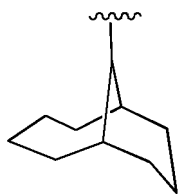
El término "heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos, monocíclicos o multicíclicos que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se define en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre del nombre raíz de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido. El término "heteroarilo" también puede incluir un heteroarilo como se ha definido anteriormente condensado con un arilo como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo (como alternativa, denominado tiofenilo), pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados, tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

El término "cicloalquilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Algunos ejemplos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares. Algunos ejemplos adicionales de cicloalquilo incluyen los siguientes:





y

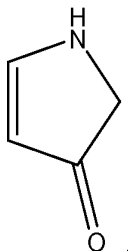


El término "cicloalqueno" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono. Los anillos cicloalqueno preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de anillo. El cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo y similares. Un ejemplo de un cicloalqueno multicíclico adecuado es norbornenilo.

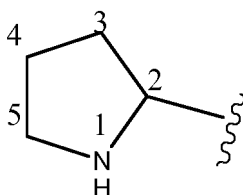
El término "heterocicloalquilo" (o "heterociclilo") significa a un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos, saturados, no aromáticos, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz de heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo de anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido, tal como, por ejemplo, como grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; tales protecciones también se consideran parte de la presente invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes de sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se ha definido en el presente documento. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. De ese modo, el término "óxido", cuando aparece en una definición de una variable en una estructura general descrita en el presente documento, se refiere al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Algunos ejemplos de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares. El término "heterociclilo" también incluye anillos en donde =O reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono (es decir, el heterociclilo incluye anillos que tienen un grupo carbonilo en el anillo). Tales grupos =O se pueden denominar en el presente documento "oxo", como se describe a continuación.

El término "heterocicloalqueno" (o "heterociclenilo") significa a un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos, saturados, no aromáticos, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación, y que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono o enlace doble de carbono-nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz de heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo de anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de sistema de anillos, en donde el "sustituyente de sistema de anillos" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Algunos ejemplos de grupos heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopirano y similares. El término "heterociclenilo" también incluye anillos en donde =O reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono (es decir, el heterociclenilo incluye anillos que tienen un grupo carbonilo en el anillo). Un ejemplo de tal resto es pirrolidenona (o

pirrolona):



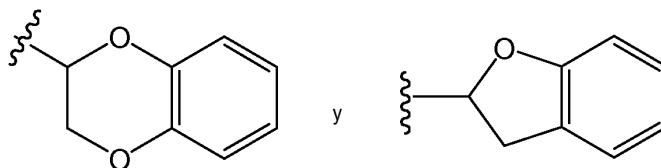
- 5 Se debe señalar que, en los sistemas de anillos que contienen heteroátomos de la presente invención, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un N, O u S, así como no hay grupos N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. De ese modo, por ejemplo, en el anillo:



- 10 no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados 2 y 5.

- El término "arilcicloalquilo" (o "cicloalquilo condensado con arilo") significa un grupo derivado de un arilo y cicloalquilo condensado como se define en el presente documento. Los arilcicloalquilos preferidos son aquellos en donde el arilo es fenilo (que se puede denominar "condensado con benzo") y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El arilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, como se describe en el presente documento. Algunos ejemplos de arilcicloalquilos adecuados incluyen indanilo (un cicloalquilo condensado con benzo) y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. El enlace al resto precursor es a través de un átomo de carbono no aromático.

- 20 El término "arilheterocicloalquilo" (o "heterocicloalquilo condensado con arilo") significa un grupo derivado de un arilo y heterocicloalquilo condensado como se define en el presente documento. Los arilheterocicloalquilos preferidos son aquellos en donde el arilo es fenilo (que se puede denominar "condensado con benzo") y el heterocicloalquilo consisten en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El arilheterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido y/o contener el óxido u oxo, como se describe en el presente documento. Algunos ejemplos de heterocicloalquilos condensados con arilo adecuados incluyen:



- 30 El enlace al resto precursor es a través de un átomo de carbono no aromático.

- También se entiende que las expresiones "arilo condensado con arilo", "cicloalquilo condensado con arilo", "cicloalquenilo condensado con arilo", "heterocicloalquilo condensado con arilo", "heterocicloalquenilo condensado con arilo", "heteroarilo condensado con arilo", "arilo condensado con cicloalquilo", "cicloalquilo condensado con cicloalquilo", "cicloalquenilo condensado con cicloalquilo", "heterocicloalquilo condensado con cicloalquilo", "heterocicloalquenilo condensado con cicloalquilo", "heteroarilo condensado con cicloalquilo", "arilo condensado con cicloalquenilo", "cicloalquilo condensado con cicloalquenilo", "cicloalquenilo condensado con cicloalquenilo", "heterocicloalquilo condensado con cicloalquenilo", "heterocicloalquenilo condensado con cicloalquenilo", "heteroarilo condensado con cicloalquenilo", "arilo condensado con heterocicloalquilo", "cicloalquilo condensado con heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo condensado con heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo condensado con heterocicloalquilo", "heteroarilo condensado con heterocicloalquilo", "arilo condensado con heterocicloalquilo", "cicloalquilo condensado con heterocicloalquilo", "cicloalquenilo condensado con heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo condensado con heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo condensado con heterocicloalquilo", "heteroarilo condensado con heterocicloalquilo", "arilo condensado con heteroarilo", "cicloalquilo condensado con heteroarilo", "cicloalquenilo condensado con heteroarilo", "heterocicloalquilo condensado con heteroarilo", "heterocicloalquenilo condensado con heteroarilo" y "heteroarilo"

condensado con heteroarilo" están representadas de manera similar por la combinación de los grupos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo, como se ha descrito anteriormente. Cualquiera de tales grupos puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes de sistema de anillos en cualquier posición disponible como se describe en el presente documento.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo C₁₋₆. Algunos ejemplos de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto precursor es a través del alquilo. El término (y términos similares) se puede escribir como "arilalquil-" para indicar el punto de unión al resto precursor.

De manera similar, "heteroarilalquilo", "cicloalquilalquilo", "cicloalquenilalquilo", "heterocicloalquilalquilo", "heterocicloalquenilalquilo", etc., significan un heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, etc., como se describe en el presente documento, unido a un resto precursor a través de un grupo alquilo. Los grupos preferidos contienen un grupo alquilo C₁₋₆. Tales grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, no sustituidos y/o sustituidos, como se describe en el presente documento.

De manera similar, "arilalquil- condensado con arilo", "cicloalquilalquil- condensado con arilo", etc., significa un grupo arilo condensado con arilo, grupo cicloalquilo condensado con arilo, etc., unido a un resto precursor a través de un grupo alquilo. Los grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Tales grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, no sustituidos y/o sustituidos, como se describe en el presente documento.

El término "alquilarilo" significa un grupo alquil-aril- en el que el alquilo y el arilo son como se han descrito anteriormente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo C₁₋₆. Un ejemplo de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace al resto precursor es a través del arilo.

El término "cicloalquiléter" significa un anillo no aromático de 3 a 7 elementos que comprende un átomo de oxígeno y de 2 a 7 átomos de carbono. Los átomos de carbono de anillo pueden estar sustituidos, con la condición de que los sustituyentes adyacentes al oxígeno de anillo no incluyan halo o sustituyentes unidos al anillo a través de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "cicloalquilalquilo" significa un resto cicloalquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor. Algunos ejemplos de cicloalquilalquilos adecuados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo, adamantilpropilo y similares.

El término "cicloalquenilalquilo" significa un resto cicloalquenilo como se ha definido anteriormente unido mediante un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor. Algunos ejemplos de cicloalquenilalquilos adecuados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

El término "heterocicilalquilo" (o "heterocicloalquilalquilo") significa un resto heterocicilo como se ha definido anteriormente unido mediante un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor. Algunos ejemplos de heterocicilalquilos adecuados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

El término "heterociclenilalquilo" significa un resto heterociclenilo como se ha definido anteriormente unido mediante un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo precursor.

El término "alquinilalquilo" significa un grupo alquil-alquil- en el que el alquililo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un grupo alquililo C₁₋₆ y uno alquilo C₁₋₆. El enlace al resto precursor es a través del alquilo. Algunos ejemplos de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

El término "heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquil- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Algunos ejemplos de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y quinolin-3-ilmetilo y similares. El enlace al resto precursor es a través del alquilo.

El término "hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquil- en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Algunos ejemplos de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

El término "cianoalquilo" significa un grupo NC-alquil- en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los cianoalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Algunos ejemplos de grupos cianoalquilo adecuados incluyen cianometilo y 2-cianoetilo.

El término "acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el que los diversos grupos son como se han descrito anteriormente. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Algunos ejemplos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

El término "aroílo" significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo. Algunos ejemplos de grupos adecuados incluyen benzoílo y 1-naftoílo.

5 El término "heteroaróílo" significa un grupo heteroaril-C(O)- en el que el grupo heteroarilo es como se ha descrito anteriormente. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo. Algunos ejemplos de grupos adecuados incluyen piridoílo.

10 El término "alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno de éter.

15 El término "alcoxialquilo" significa un grupo derivado de un alcoxi y alquilo como se define en el presente documento. El enlace al resto precursor es a través del alquilo.

El término "ariloxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno de éter.

20 El término "aralquilo" (o "arilalquilo") significa un grupo aralquil-O- (un grupo arilalquil-O-) en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de grupos aralquilo adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace al resto precursor es a través del oxígeno de éter.

25 El término "arilalqueno" significa un grupo derivado de un arilo y alqueno como se define en el presente documento. Los arilalquenos preferidos son aquellos en donde el arilo es fenilo y el alqueno consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El enlace al resto precursor es a través de un átomo de carbono no aromático.

30 El término "arilalquino" significa un grupo derivado de un arilo y alquino como se define en el presente documento. Los arilalquinos preferidos son aquellos en donde el arilo es fenilo y el alquino consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El enlace al resto precursor es a través de un átomo de carbono no aromático.

35 El término "alquilitio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de grupos alquilitio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace al resto precursor es a través del azufre.

40 El término "ariltio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto precursor es a través del azufre.

El término "aralquilitio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilitio adecuado es benciltio. El enlace al resto precursor es a través del azufre.

45 El término "alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Algunos ejemplos de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo.

50 El término "ariloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Algunos ejemplos de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo.

El término "alcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es benciloxycarbonilo. El enlace al resto precursor es a través del carbonilo.

55 El término "alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₆. El enlace al resto precursor es a través del sulfonilo.

El término "arilsulfonilo" significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace al resto precursor es a través del sulfonilo.

60 El término "espirocicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo unido a un resto precursor mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno disponibles en un solo átomo de carbono. Algunos ejemplos de espirocicloalquilo en donde el resto precursor es un cicloalquilo incluyen espiro [2.5] octano, espiro [2.4] heptano, etc. El resto puede estar opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. Los grupos espirocicloalquilo incluyen espirociclopropilo, espirociclobutilo, espirocicloheptilo y espirociclohexilo.

65 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituyen con una selección

del 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 tales combinaciones den como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende 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.

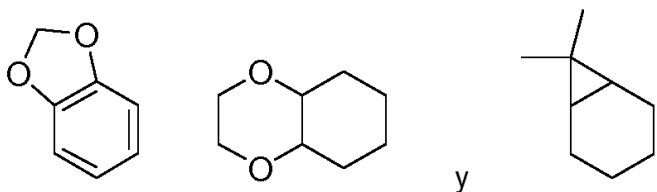
La expresión "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

La sustitución en un resto cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo condensado con arilo o similares incluye la sustitución en cualquier parte del anillo y/o en la parte de alquilo del grupo.

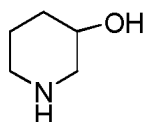
Cuando una variable aparece más de una vez en un grupo, por ejemplo, R^8 en $-N(R^8)_2$, o una variable aparece más de una vez en una estructura presentada en el presente documento, las variables pueden ser iguales o diferentes.

Con referencia al número de restos (por ejemplo, sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina de otro modo, las expresiones "uno o más" y "al menos uno" significan que puede haber tantos restos como se permita químicamente y la determinación del número máximo de tales restos se encuentra bien dentro del alcance de aquellos expertos en la materia. Con respecto a las composiciones y métodos que comprenden el uso de "al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula (II)", se pueden administrar de uno a tres compuestos de la invención, por ejemplo, de Fórmula (II) al mismo tiempo, preferentemente uno.

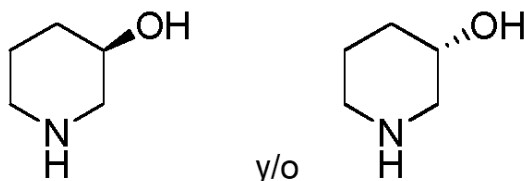
Los compuestos de la invención pueden contener uno o más anillos que tienen uno o más sustituyentes de sistema de anillos. La expresión "sustituyente de sistema de anillos" significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes de sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno como se describe en el presente documento o seleccionado, de manera independiente, del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-O-C(O)-$ alquilo, $-O-C(O)-$ arilo, $-O-C(O)-$ cicloalquilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH$ (alquilo), Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, en donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. La expresión "sustituyente de sistema de anillos" también puede significar un único resto que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillos. Algunos ejemplos de tales restos son anillos, tales como anillos heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno. Algunos ejemplos no limitantes adicionales incluyen metilendioxio, etilendioxio, $-C(CH_3)_2-$ y similares, que forman restos, tales como, por ejemplo:



La línea - como enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquiera de, los posibles isómeros, por ejemplo, que contienen una estereoquímica (R)- y (S)-. Por ejemplo:

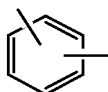


indica una mezcla de, o cualquiera de,



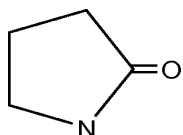
La línea ondulada ~~~, como se usa en el presente documento, indica un punto de unión al resto del compuesto.

- 5 Las líneas dibujadas en los sistemas de anillos, tales como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono de anillo sustituibles.

- 10 El término "oxo" se define como un átomo de oxígeno que está doblemente unido a un carbono de anillo en un cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo u otro anillo descrito en el presente documento, por ejemplo,



- 15 En la presente memoria descriptiva, cuando hay múltiples átomos de oxígeno y/o azufre en un sistema de anillos, no puede haber ningún oxígeno y/o azufre adyacente presente en dicho sistema de anillos.

- 20 Como se conoce bien en la técnica, un enlace extraído de un átomo particular en donde no se representa ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique de otro modo. Por ejemplo:



- 25 En los compuestos de Fórmula (II)
El término "purificado", o las expresiones "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto después de aislarse a partir de un proceso sintético (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción), o una fuente natural o una combinación de los mismos. De ese modo, el término "purificado", o las expresiones "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) después de obtenerse a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con la suficiente pureza para ser adecuados para uso *in vivo* o medicinal y/o caracterizados mediante técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por los expertos en la materia.

- 40 Cuando un grupo funcional de un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por los expertos habituales 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.

- 45 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas.

Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987), 14 de la serie de simposios de la A.C.S., y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de la invención o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación se puede producir mediante diversos mecanismos (por ejemplo, mediante procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre. Un análisis sobre el uso de los profármacos es proporcionado por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la serie de simposios de la A.C.S., y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la invención o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante el reemplazo 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, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)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 morfolinoalquilo (C₂-C₃) y similares.

De manera similar, si un compuesto de la invención contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo, tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcoxicarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinilo, alcanoilo (C₁-C₆), α-aminoalcanoilo (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona, de manera independiente, de los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquil(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un compuesto de la invención incorpora un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo, tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, donde R y R' son, cada uno, de manera independiente, alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o 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) y Y³ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (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.

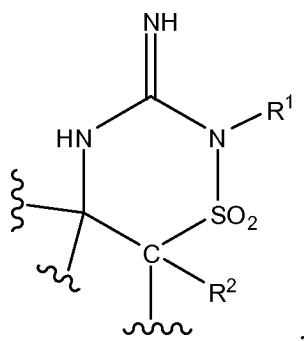
Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar, así como solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención incluya las formas tanto solvatadas como sin solvatar. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas del disolvente se incorporen a la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" incluye solvatos tanto en fase de solución como aislables. Algunos ejemplos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. El término "hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H₂O.

Uno o más compuestos de la invención se pueden convertir, opcionalmente, en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. De ese modo, por ejemplo, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a partir de agua. Las preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen en E. C. van Tonder *et al.*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico y no limitante implica 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 velocidad suficiente para formar cristales que se aíslan después mediante métodos convencionales. Las técnicas analíticas, tales como, por ejemplo, espectroscopía I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como solvato (o hidrato).

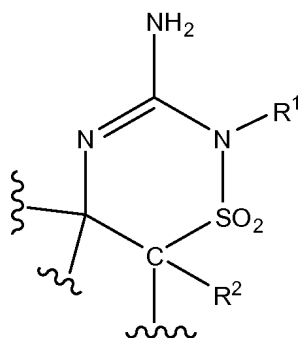
La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad de compuesto o de una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las enfermedades indicadas anteriormente y que produce, de ese modo, el efecto terapéutico, de mejoría, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos de la invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de la invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal/es", 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 la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a, piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal/es", como se usa en el presente documento. Son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la invención se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipitada o en un medio acuoso seguido de liofilización.
- Algunas sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, 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, se discuten ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales útiles farmacéuticamente a partir de compuestos farmacéuticos básicos, por ejemplo, en 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 página web).
- Algunas sales básicas a modo de ejemplo 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 dicitclohexilaminas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes, tales como haluros de alquilo (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 cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.
- Se pretende 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 correspondientes compuestos para los fines de la invención.
- Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos:
- (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos mediante la esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no de carbonilo de la parte de ácido carboxílico del agrupamiento de éster se selecciona de alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcóxialquilo (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 alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoileucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de monofosfato, difosfato 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 glicerol de 2,3-di-acilo (C₆₋₂₄).
- Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión de los diastereómeros individuales (por ejemplo, mediante hidrólisis) en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.
- También es posible que los compuestos de la invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas y se incluye la totalidad de tales formas dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, se incluyen todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos de la invención. De ese modo, por ejemplo, los compuestos de la invención que conforman la fórmula:



y sus tautómeros:



5

se contempla que están ambos dentro del alcance de los compuestos de la invención.

10 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales de los compuestos), tales como aquellos que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un enlace doble o un anillo condensado, ambas formas cis- y trans-, así como sus mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención).

20 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, básicamente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como definen las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", y similares, se pretende aplicar de manera equitativa a la sal de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los compuestos de la invención.

25 La presente invención también incluyen los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que son idénticos a los indicados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

30 Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriormente en el presente documento, por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente. A continuación, en el presente documento, se describen algunos ejemplos de compuestos deuterados de la invención.

Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de invención, y de las sales de los compuestos de la

invención, estén incluidas en la presente invención.

Las dosis adecuadas para la administración de los compuestos de invención a pacientes se pueden terminar fácilmente por los expertos en la materia, por ejemplo, por un médico asistente, farmacéutico u otro trabajador experto, y pueden variar de acuerdo con la salud, edad y peso del paciente, la frecuencia de administración, el uso con otros principios activos y/o la indicación para la que se administran los compuestos. Las dosis pueden variar de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día de compuesto de la invención. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto. En otra realización, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular. En otra realización, un régimen de dosificación diario recomendado habitual para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferentemente de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Como se ha discutido anteriormente, la cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el juicio del médico asistente considerando factores, tales como la edad, condición y tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se tratan.

Cuando se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, los compuestos de la presente invención se pueden administrar conjuntamente o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, los compuestos de la invención se pueden administrar antes o después de uno o más agentes terapéuticos adicionales, según determina el experto en la materia o la preferencia del paciente.

Si se formulan en forma de una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de uno o más agentes adicionales descritos anteriormente.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar mediante cierto número de ensayos farmacológicos. Ciertos ensayos se muestran a modo de ejemplo en otra parte en el presente documento.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por la presente invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Se pueden encontrar ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación de diversas composiciones en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. A modo de ejemplo se pueden mencionar soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

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

Los compuestos de la invención también se pueden suministrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito que son convencionales en la técnica para este fin.

Los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar por vía subcutánea.

En una realización, el compuesto se administra por vía oral.

- 5 En algunas realizaciones, puede ser ventajoso para la preparación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención preparase en una forma de dosificación unitaria. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen las cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

- 10 Los compuestos de la invención se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción muestran procedimientos habituales, pero los expertos en la materia reconocerán que también pueden ser adecuados otros procedimientos.

- 15 Las técnicas, los disolventes y reactivos se pueden referir a las siguientes abreviaturas:

Cromatografía en capa fina: TLC

Cromatografía líquida de alto rendimiento: HPLC

Acetato de etilo: AcOEt o EtOAc

Metanol: MeOH

Éter o éter dietílico: Et₂O

EDCI

Acetonitrilo: MeCN o ACN

1,2-dimetoxietano: DME

Ácido trifluoroacético: TFA

Dimetilacetamida: DMA

Dimetilformamida: DMF

Dimetilsulfóxido: DMSO

Trietilamina: Et₃N o TEA

PdCl₂dppf

2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo: Teoc

Espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida: LCMS

Mililitros: ml

Milimoles: mmol

Micromoles: μ mol

Microlitros: μ l

Gramos: g

Miligramos: mg

N-yodosuccinimida: NIS

Temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25 °C): ta (o Cloruro de metileno: DCM TA)

Saturado: Sat. (o sat.)

Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil) fosfónico: BOPCI

4-(dimetilamino)piridina: DMAP

Molar: M

2-((trimetilsilil)etoxi)metilo: SEM

Azodicarboxilato de diisopropilo: DIAD

Trietilborano: Et₃B

Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0): Pd₂dba₃

Piridina: Pyr

(2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina: John-Phos

2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil bifenilo: X-Phos

Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio: HATU

Concentrado: conc.

Fluoruro de tetrabutil amonio: TBAF

2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo: RuPhos

Tetraquis(trifenilfosfina)paladio: Pd(PPh₃)₄

Tiempo de retención: t_R

N-bromosuccinimida: NBS

Bromuro de metil magnesio: MeMgBr

Acetilacetato de hierro(III): Fe(acac)₃

Difenilfosforil azida: DPPA

Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida:

Tetrahidrofurano: THF

Diisopropiletilamina: DIEA o iPr₂NEt

Diisopropilamina: iPr₂NH

2-(trimetilsilil)etanol: TMSsetanol

Ácido 3-cloroperoxibenzoico: mCPBA

n-butil litio: nBuLi

Diisopropilamida de litio: LDA

[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]di-cloropaladio(II):

Terc-butoxicarbonil: t-Boc o Boc

Acetato de paladio(II): Pd(OAc)₂

Cloruro de metanosulfonilo: MeSO₂Cl

Bencilo: Bn

4-metoxi bencilo: PMB

Fenilo: Ph

Etanol: EtOH

Litros: l

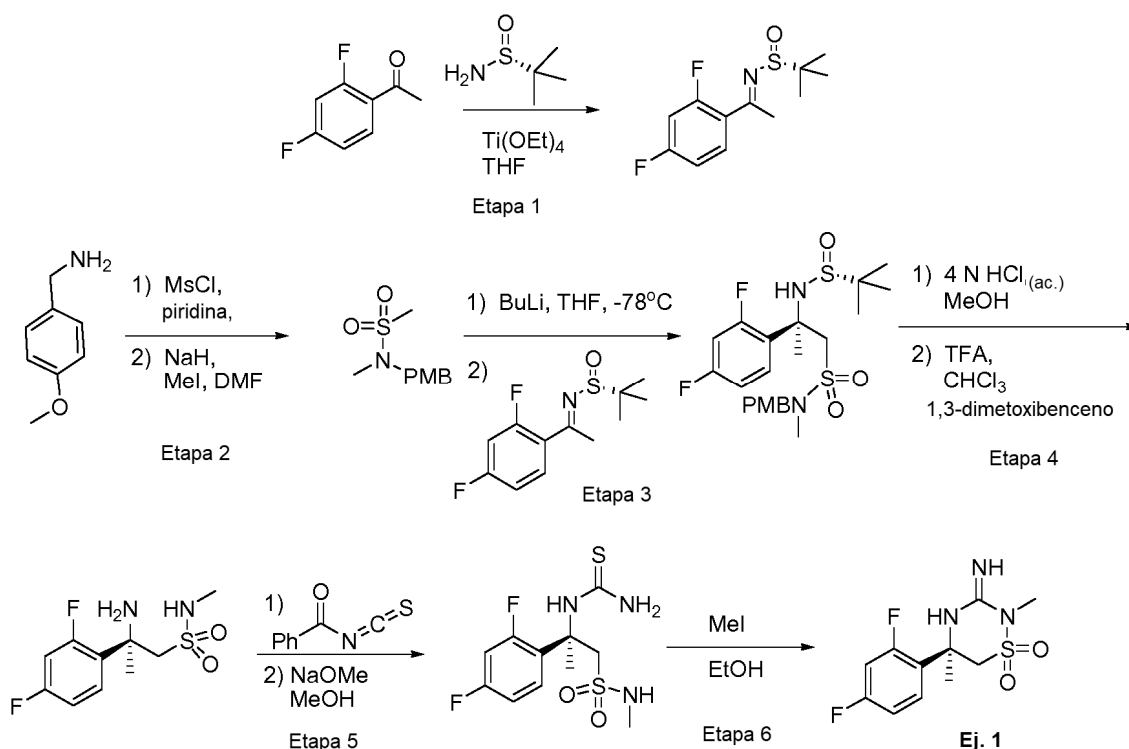
Minutos: min

Fase inversa: RP

Hexanos: Hex

Ácido acético: HOAc o AcOH

Esquema 1a (ilustrativo)



Etapa 1: A una solución de 2,4-difluoroacetofenona (15,0 g, 96 mmol) en THF (100 ml) se añadieron (R)-2-metil-2-propanosulfonamida (12,8 g, 106 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (32,0 g, 120 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de ese tiempo, la solución se enfrió a TA y se vertió sobre hielo. A esta mezcla se añadió CH_2Cl_2 y la mezcla resultante se agitó a TA durante 10 min. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 . Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : elución en gradiente de 100:0 a 45:55 de hexanos:EtOAc) para proporcionar la cetimina (12,3 g).

Etapa 2: A una solución en agitación de 4-metoxibencilamina (198,9 g, 1,45 mol) en piridina anhidra (400 ml) a 0 °C se añadió gota a gota mediante un embudo de adición cloruro de metanosulfonilo (116 ml, 1,45 mol) durante 45 min. Después de completar la adición, el baño de refrigeración se retiró y la solución resultante se agitó a TA durante una noche. La reacción se concentró al vacío (baño de agua a 60-65 °C) para retirar la mayoría de la piridina. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (1 l). La solución orgánica se lavó con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N (2 x 1 l), NaHCO_3 (ac.) sat. (2 x 1 l) y salmuera (1 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un sólido en bruto. Este sólido se disolvió en EtOH al 95 % (430 ml) usando un baño de vapor para calentar la solución. La solución se dejó enfriar, haciendo que el producto precipitara de la solución. El producto se retiró por filtración y el sólido se lavó con EtOH frío (3 x 150 ml). Se obtuvo una segunda cosecha manteniendo en agitación de las aguas madre a TA durante una noche. El rendimiento global del producto fue 246,5 g (79 % de rendimiento).

Este producto se disolvió en DMF anhidra (3,0 l), se enfrió a 0 °C y se puso en una atmósfera de N_2 . A esta solución se añadió en pequeñas porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 60,2 g, 1,51 mol, 1,3 equiv.). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante un período adicional de 10 min. A esta mezcla se añadió gota a gota mediante un embudo de adición yoduro de metilo (250 g, 1,76 mol, 1,5 equiv.). Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se mantuvo en agitación a TA durante una noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío ($p = 1,33 \text{ kPa}$ (10 torr), temperatura del baño = 55-60 °C) para retirar aproximadamente 2,5 l de DMF. Algunos sólidos precipitaron de la solución. La mezcla restante se repartió entre 5 l de agua en hielo, 5 l de Et_2O y 500 ml de EtOAc. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El sólido se agitó con hexanos usando una cuchilla de agitación de alambre para pulverizar el sólido. El sólido se retiró por filtración y se lavó con hexanos (2 x 250 ml). El sólido se disolvió en hexanos/EtOAc (1:1, 450 ml) usando un baño de vapor para calentar la mezcla. Se formó un precipitado de color blanquecino después de la refrigeración y se retiró por filtración (182 g). Las aguas madre remanentes se purificaron por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : 1:1 de hexanos:EtOAc) para proporcionar una cantidad adicional de producto (51,8 g) para un rendimiento global de 233,8 g (89 % de rendimiento).

Etapa 3: A una solución de la sulfonamida de la Etapa 2 (4,18 g, 18,2 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -78 °C en una atmósfera de N_2 se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 11,4 ml, 18,2 mmol). La solución

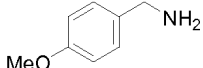

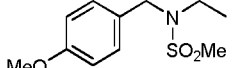
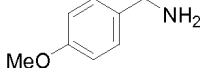
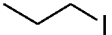
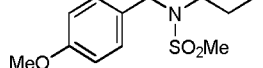
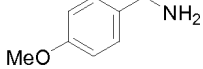
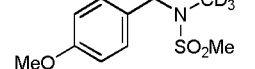
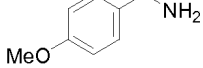
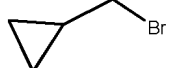
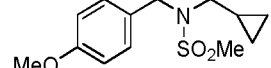
resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Después de ese tiempo, una solución de la cetimina de la Etapa 1 (3,15 g, 12,1 mmol) en THF (50 ml) enfriada previamente a -78°C en un matraz de fondo redondo distinto se transfirió mediante una cánula a la solución anterior. La solución resultante se agitó a -78°C durante 3,5 horas. Se añadió agua y la mezcla se dejó calentar a TA. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : elución en gradiente de 100:0 a 40:60 de hexanos:EtOAc) para proporcionar la sulfonamida (3,95 g, 67 % de rendimiento).

Etapa 4: A una solución de la sulfonamida de la Etapa 3 (3,80 g, 7,6 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3:1 80 ml) se añadió una solución de $\text{HCl}_{(\text{dioxano})}$ 4 M (11,4 ml, 45,4 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 1,5 horas. La solución se concentró. El residuo se reconcentró a partir de tolueno (1 x). A continuación se recogió el residuo en CHCl_3 y TFA (26 ml, 1:1). A esta solución se añadió 1,3-dimetoxibenceno (6,5 ml, 50 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante una noche. La solución resultante se concentró. El aceite resultante se repartió entre Et_2O y $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 M. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 x). La fase acuosa se ajustó a continuación a pH 10 mediante la adición de $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{ac.})}$ sat. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las fases orgánicas se extrajeron de la fase acuosa básica, se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar la amina (1,88 g, 85 %).

Etapa 5: A una solución de la amina de la Etapa 4 (1,80 g, 6,8 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió isotiocianato de benzoilo (1,01 ml, 7,49 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante una noche. La solución se concentró a continuación. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (20 ml). A esta solución se añadió una solución de NaOMe en MeOH (25 %, 3,9 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 45 min. La solución se concentró al vacío. El residuo se repartió a continuación entre CH_2Cl_2 y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a aproximadamente 11 mediante la adición de NaHCO_3 (ac.). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar la tiourea (1,90 g, 86 %).

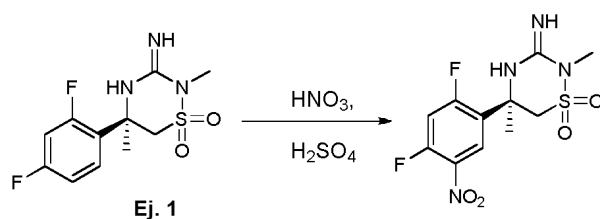
Etapa 6: A la tiourea de la Etapa 5 (1,90 g, 5,88 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió yoduro de metilo (0,42 ml, 6,7 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{ac.})}$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : elución en gradiente de 100:0 a 92:8 de CH_2Cl_2 :MeOH) para proporcionar el **Ej. 1** (1,12 g, 66 % de rendimiento). LCMS (condiciones D): $t_R = 1,73$ min, $m/e = 290,2$ (M+H).

Tabla I: las siguientes sulfonamidas se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en la Etapa 2 del Esquema 1a.

Entrada	Amina	Haluro de alquilo	sulfonamida
1			
2			
3*		CD_3I	
4*			

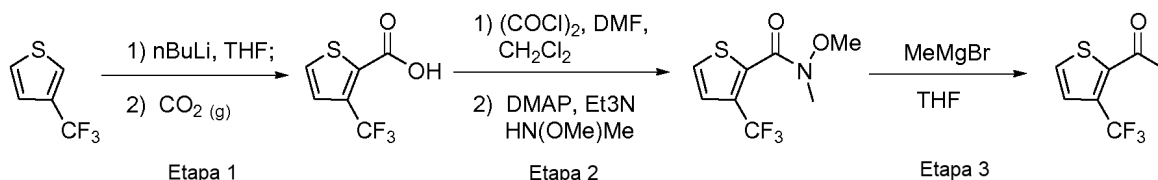
* Se usó carbonato de cesio como base en lugar de NaH para las entradas 3 y 4.

Esquema 1b:



Etapas 1: A una mezcla del **Ej. 1** (8,00 g, 28,0 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (16 ml) se añadió ácido nítrico fumante (2,24 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se basificó con carbonato sódico a pH 10 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el nitrocompuesto (8,81 g, 94 %).

Esquema 2:

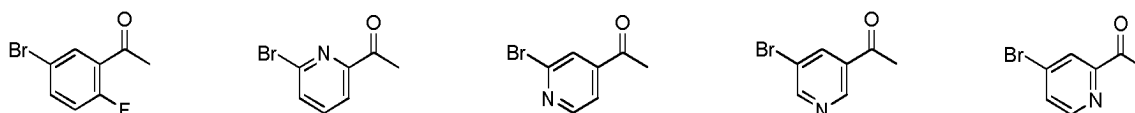


Etapa 1: A una solución de 3-trifluorometiltiofeno (3,75 g, 24,6 mmol) en THF anhidro (60 ml) a -78 °C se añadió una solución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 13 ml, 32,5 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 10 min. Se hizo burbujear CO_{2(g)} en la solución durante 20 min a -78 °C. La solución se dejó calentar a TA y se agitó durante un período adicional de 40 min a TA mientras continuaba el burbujeo de CO₂ (g) a través de la solución. Después de ese tiempo, se añadió HCl_(ac.) 1 M a la solución. A continuación, se extrajo la fase acuosa con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂: 85:15:1 de CH₂Cl₂:MeOH:AcOH) para proporcionar el ácido carboxílico (4,33 g, 90 %).

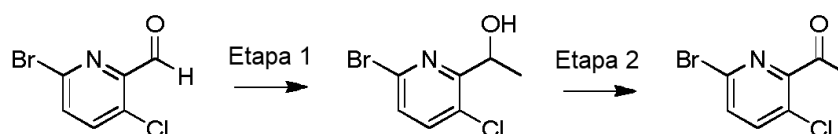
Etapas 2: A una solución de una porción del ácido de la Etapa 1 (465 mg, 2,37 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) y DMF (0,20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (2 M en CH_2Cl_2 , 3,5 ml, 3 equiv.). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 min seguido de un período adicional de 1 hora a TA. La solución se concentró. Al residuo se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (470 mg, 2 equiv.) seguido de CH_2Cl_2 (18 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se añadieron Et_3N (1,4 ml) y DMAP (10 mg). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la solución se añadió $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 1 M (60 ml) y CH_2Cl_2 (60 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : elución en gradiente de 100:0 a 60:40 de heptano:EtOAc) para proporcionar la amida (426 mg, 75 %).

Etapas 3: A una solución de la amida de la Etapa 2 (4,10 g, 17,1 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C se añadió lentamente una solución de bromuro de metil magnesio (3 M en Et₂O, 7 ml). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas. Después de ese tiempo, se añadió HCl_(ac.) 1 M. La mezcla se extrajo a continuación con Et₂O. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂: elución en gradiente de 100:0 a 60:40 de pentano:EtOAc) para proporcionar la cetona (3,22 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro.

Tabla Ib: las siguientes cetonas se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Esquema 2, Etapas 2 y 3 usando los ácidos carboxílicos apropiados.



Esquema 2b:

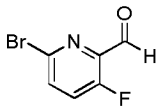
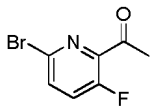


Etapa 1: A una solución de 6-bromo-3-cloropicolinaldehído (10,0 g, 45,45 mmol) en 200 ml de THF con agitación a -78 °C en atmósfera de N₂ se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 16,63 ml, 50 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas y, a continuación, se añadió cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc/hexanos durante

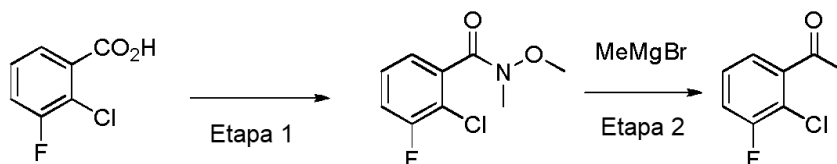
20 minutos) para proporcionar 1-(6-bromo-3-cloropiridin-2-il)etanol (8,4 g, 78 %).

Etapa 2: El material preparado anteriormente (8,4 g, 35,5 mmol) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en 100 ml de DCM junto con clorocromato de piridinio (15 g, 71 mmol) y aproximadamente 5 g de Celite. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc/hexanos durante 22 minutos) para proporcionar 1-(6-bromo-3-cloropiridin-2-il)etanol (6,85 g, 82 %).

Tabla 1c: la siguiente cetona se preparó usando métodos similares a los descritos en el Esquema 2b:

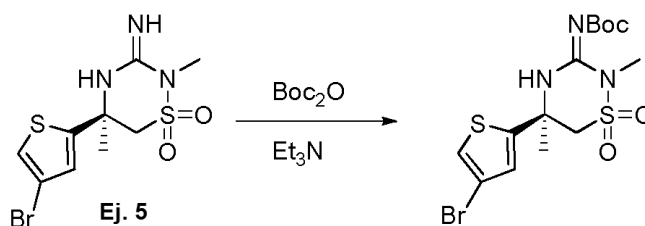
Entrada	Aldehído	Cetona
1		

Esquema 2c:



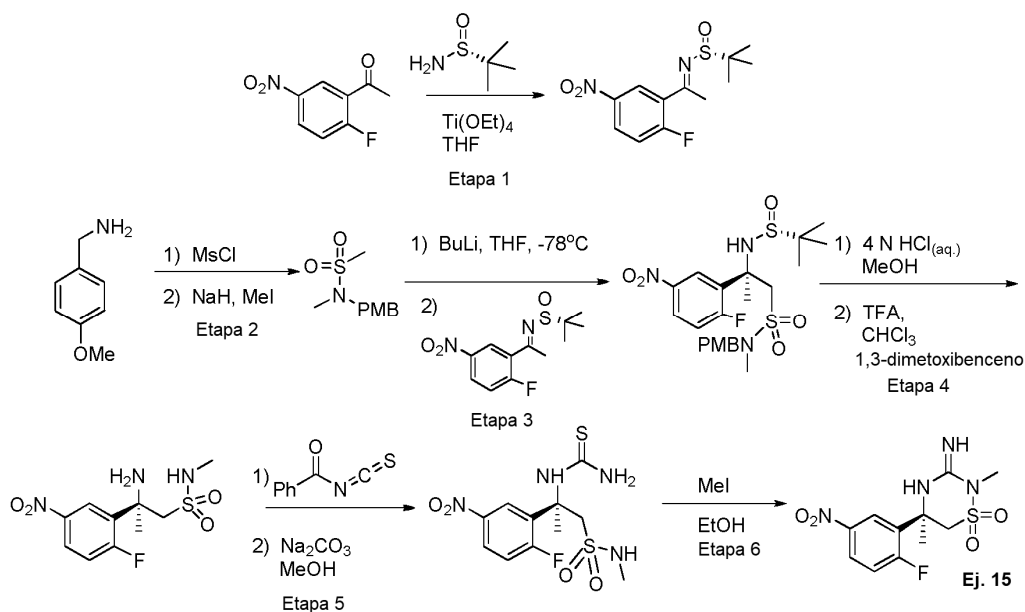
Etapa 1: A una solución de ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico (30 g, 172 mmol) en 300 ml de DCM se añadió carbonildiimidazol (CDI) (32,0 g, 198 mmol) en porciones. Después de la adición y, a continuación, agitación a TA durante 1 h, se añadió sal de HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (18,5 g, 189 mmol) a la mezcla seguido de Et₃N (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después de que se inactivara la reacción con agua, la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas se lavaron con HCl (ac.) 2 N, agua, NaHCO₃ (ac.) sat. y salmuera. La solución se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto 2-cloro-3-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (32,0 g) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-30 % de EtOAc/Hex).

Etapa 2: El material anterior se trató de acuerdo con el Esquema 2, Etapa 3 para proporcionar el producto de cetona (89 % de rendimiento).



A una solución del **Ej. 5** (1,60 g, 5,53 mmol) en CH₂Cl₂ se añadieron Boc₂O (1,24 g, 5,68 mmol) y Et₃N (0,82 ml, 5,91 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante una noche. La solución se lavó con NaHCO₃ (ac.) ½ saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; elución en gradiente de 100:0 a 70:30 de hexanos:EtOAc) para proporcionar el carbamato de *terc*-butilo (1,74 g, 84 % de rendimiento).

Esquema 3a:



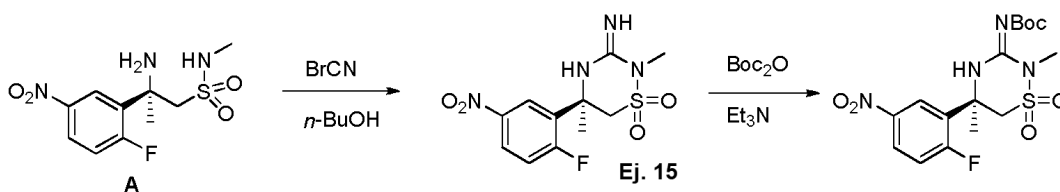
Etapas 1-4: Estas etapas se llevaron a cabo usando procedimientos similares a los descritos en las Etapas 1-4 del Esquema 1a.

Etapa 5: A una solución de la amina de la Etapa 4 (10,5 g, 36 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió isotiocianato de benzoílo (4,3 ml, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2,5 días. Se añadió una cantidad adicional de isotiocianato de benzoílo (0,86 ml, 0,2 equiv.) y la solución se agitó a TA durante un periodo adicional de 2 horas. A continuación, la solución se concentró al vacío.

Una porción de este material (6,5 g, ~14 mmol) se disolvió en MeOH (200 ml). A esta solución se añadió $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{s})$ (1,52 g, 14 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de ese tiempo, se añadió un ligero exceso de HOAc a la solución. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ 1/2 sat. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La tiourea (~4,9 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

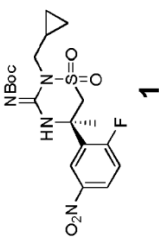
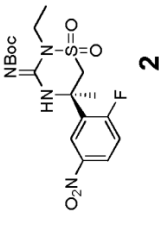
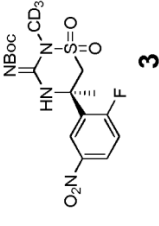
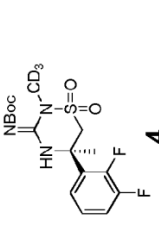
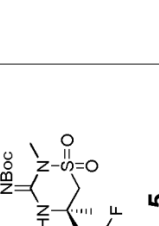
Etapa 6: El **Ejemplo 15** se preparó usando un método similar al descrito en la Etapa 6 del Esquema 1a.

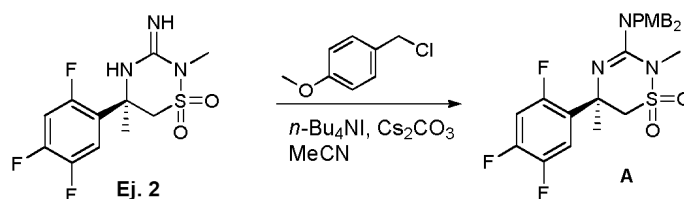
Esquema 3b



A una suspensión de la amina **A** (Etapa 4 del Esquema 3a) (13,7 gramos) en n-butanol (150 ml) se añadió una solución de bromuro de cianógeno (5 M en MeCN). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró hasta 1/3 del volumen original. Se añadió a la mezcla Et_2O (200 ml). El sólido resultante se retiró por filtración y el sólido se lavó con Et_2O (2 x). El sólido se repartió entre EtOAc y Na_2CO_3 (ac.) sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 10,6 gramos del **Ej. 15**. Este material se convirtió en el carbamato de t-butilo usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 3.

Tabla IIe: los siguientes dióxidos de tiadiazina se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los Esquemas 3a (entrada 1), 3b (entradas 2-5) y 3 usando las sulfonamidas mostradas en la Tabla I y el Esquema 1a.

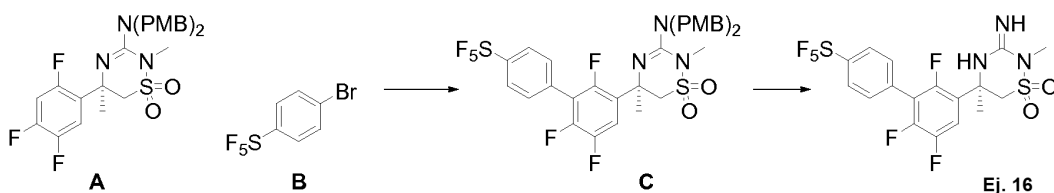
Entradas				
 1	 2	 3	 4	 5

Esquema 4:

5

A una solución del **Ej. 2** (3,8 g, 12,2 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (4,6 g, 29 mmol), Cs_2CO_3 (9,9 g, 31 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (450 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de ese tiempo, se añadieron cloruro de 4-metoxibencilo (1,9 g, 12 mmol) y Cs_2CO_3 (4,4 g, 12 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 4 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío a TA. El residuo se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; elución en gradiente de 100:0 a 80:20 de hexanos:EtOAc) para proporcionar el compuesto **A** de bis-PMB (4,9 g, 73 %).

10

15 **Esquema 5:**

Ej. 16

20

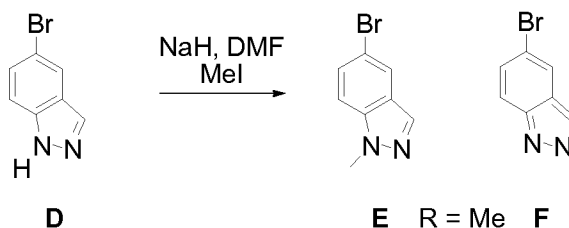
Un recipiente de microondas de 20 ml se secó por contacto con la llama y se enfrió al vacío, a continuación, se relleno con N_2 , seguido de dos ciclos de vacío/relleno de N_2 . Se añadió NaHMDS (1 M en THF, 2,2 ml, 2,2 mmol) a una solución de dióxido de tiadiazina **A** (Esquema 4) 547 mg, 1,0 mmol) en dioxano (5 ml) a TA y se agitó durante 30 min. Una solución recién preparada de ZnCl_2 (1,2 M en THF, 2,0 ml, 2,4 mmol) se añadió y se continuó la agitación durante 30 min a TA. Se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0,2 mmol), X-Phos (190 mg, 0,4 mmol) y bromuro de arilo **B** (509 mg, 1,80 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó (4 x con vacío/ N_2), se tapó y se colocó en un baño de aceite a 100 °C precalentado durante 3 h. La reacción en bruto se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc/agua, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (0→30 % de EtOAc/hexanos), seguida de las condiciones de RP-HPLC (control a 220 nm) para dar el producto intermedio **C** (73 mg, 97 μmol).

25

30

Una solución de producto intermedio **C** (73 mg, 97 μmol) en CH_3CN (4 ml) se calentó a 75 °C y una solución de K_2HPO_4 (26 mg, 147 μmol), KH_2PO_4 (20 mg, 147 μmol) y $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (158 mg, 588 μmol) en agua (2 ml) se añadió a través de una pipeta. Después de 60 min a 75 °C, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se sometió a las condiciones de RP-HPLC para dar el **Ej. 16** (sal de TFA, 26 mg). Datos de LCMS: (método D): $t_R = 2,17$ min, $m/e = 510,0$ (M+H).

35

Esquema 6a: (ilustrativo)

40

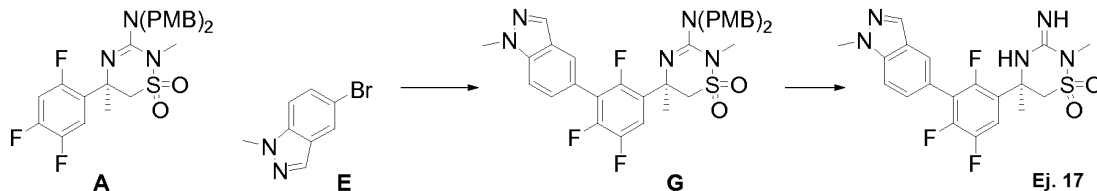
E R = Me F

Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 1,5 g, 37,5 mmol) a una solución de 5-bromoindazol **D** (6 g, 30,6 mmol) en DMF (60 ml) a TA. Después de agitar durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (2,83 ml, 45,9 mmol) y la reacción se agitó durante un periodo adicional de 2 h a TA. La reacción se inactivó con NaHCO_3 (ac.) sat., se extrajo con EtOAc (1 x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 5-

45

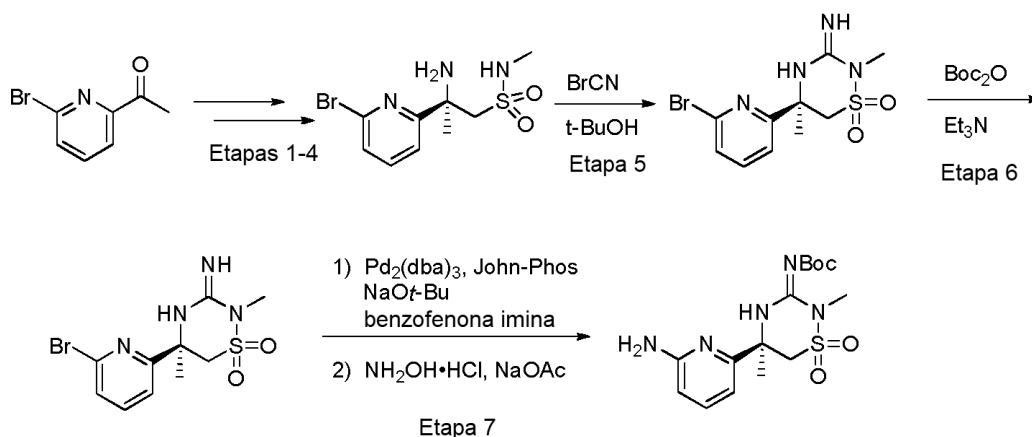
bromoindazoles *N*-1 y *N*-2 metilados **E** y **F**, que se separaron mediante cromatografía sobre gel de sílice usando el 0→30 % de EtOAc/hexanos.

Esquema 6b: (ilustrativo)



El **Ejemplo 17** se preparó como se describe en el **Ejemplo 16** en el Esquema 5, sustituyendo el bromuro de arilo **E** por **B**. Datos de LCMS: (método C): $t_R = 3,12$ min, $m/e = 438,2$ (M+H).

Esquema 7a:



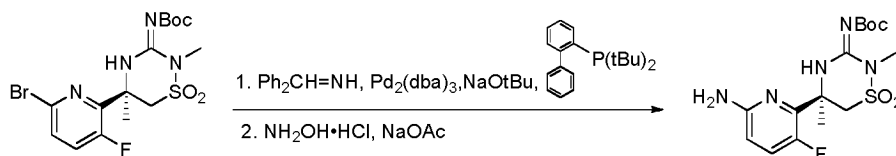
Etapas 1-4: Estas etapas se llevaron a cabo usando procedimientos similares a los descritos en las Etapas 1-4 del Esquema 1a.

Etapas 5: Esta etapa se realizó usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 3b, excepto que se usó $t-BuOH$ como disolvente en lugar de $n-BuOH$.

Etapas 6: El carbamato de *t*-butilo se instaló usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 3.

Etapas 7: Una mezcla de bromuro (3,00 g, 6,92 mmol), benzofenona imina (1,39 ml, 8,30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,634 g, 0,692 mmol), John-Phos (0,413 g, 1,38 mmol), *tert*-butoxido de sodio (2,13 g, 22,1 mmol) y tolueno (51 ml) se desgasificó (vacío/ N_2). A continuación, la mezcla se agitó a 65 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, el filtrado se disolvió en metanol (76 ml) y la solución resultante se cargó con clorhidrato de hidroxil amina (2,16 g, 31,1 mmol) y acetato de sodio (2,55 g, 31,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 0-100 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar la amina piridina (0,880 g, 34 %).

Esquema 7b:



A un matraz secado por contacto con la llama se añadió un bromuro de piridilo (Tabla IIb, Entrada 15, 1,5 g, 3,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (305 mg, 0,3 mmol), (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina (200 mg, 0,7 mmol), *tert*-butóxido de sodio (1,02 g, 0,011 mmol), benzofenona imina (670 μl , 4 mmol) y tolueno (21 ml). La mezcla se evacuó al vacío y se rellenoó con N_2 (3 x). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró. El residuo en bruto se disolvió en 36 ml de metanol y se añadieron clorhidrato de hidroxil amina (458 mg, 6,6 mmol) y acetato de sodio (541 mg, 6,6 mmol). La reacción se agitó durante 35 min y, a continuación, se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante una columna de sílice ultrarrápida (50 % de acetato de etilo/hexano) para obtener un producto de aminopiridina (730 mg, 68 %).

Tabla IIIa: las siguientes amino-piridinas se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Esquema 7a usando las cetonas apropiadas de la Tabla Ib.

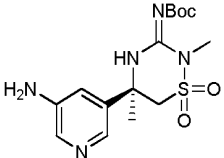
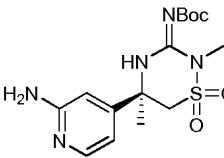
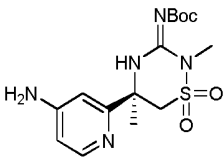
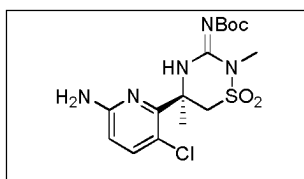
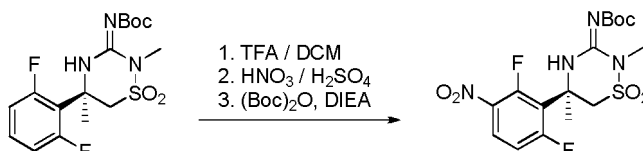
Entradas					
1		2		3	

Tabla IIIb: el siguiente compuesto se preparó a partir del bromuro (entrada 16 de la Tabla IIb) usando métodos similares a los descritos en el Esquema 7b:



Esquema 7c:



A una solución de una halofenil tiadiazina (Tabla IIc, entrada 1: 2,31 g, 5,9 mmol) en 5 ml de DCM se añadió 1 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 4 h y, a continuación, se concentró. A 0 °C, a una solución de este residuo en bruto en 4 ml de ácido sulfúrico se añadió cuidadosamente una mezcla de 0,5 ml de ácido nítrico fumante y 1,2 ml de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y, a continuación, se vertió en 150 ml de hielo. La mezcla se neutralizó mediante adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico e hidróxido sódico sólido. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Este residuo en bruto se disolvió en 20 ml de DCM y se añadieron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,29 g, 5,9 mmol) y DIEA (2,56 ml, 14,75 mmol). La reacción se agitó durante una noche y, a continuación, se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con DCM, las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice ultrarrápida (25 % de acetato de etilo/hexano) para dar un producto de nitrofenil tiadiazina (1,93 g, 76 % de rendimiento).

Tabla IIIc: los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos en el Esquema 7c partiendo de los materiales de partida apropiados mostrados en la Tabla IIb:

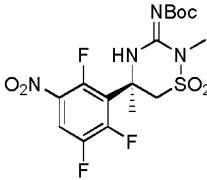
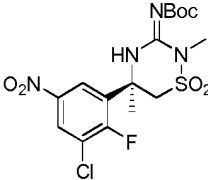
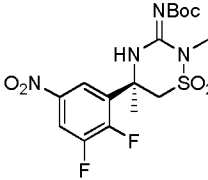
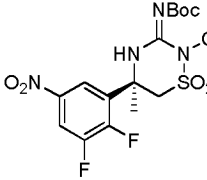
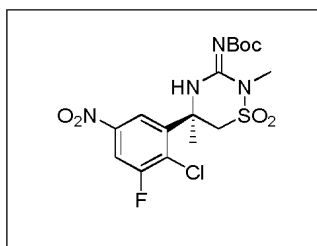
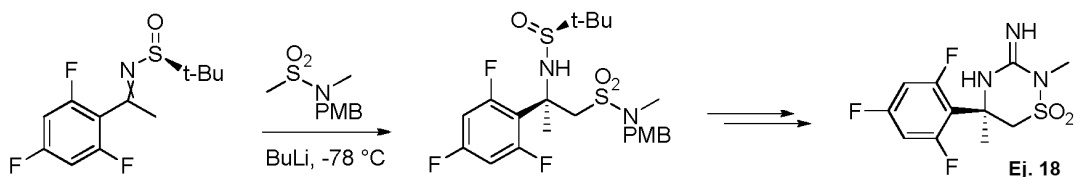
Entradas			
			
1	2	3	4

Tabla IIIId: el siguiente compuesto se preparó a partir del Ej. 14f usando métodos similares a los descritos en el Esquema 7c, omitiendo el tratamiento inicial con TFA:

5



Esquema 8: (ilustrativo)



10

A una solución de N-(4-metoxibencil)-N-metilmetananosulfonamida (26,8 g, 117 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C se añadió n-butilitio (2,5 M en hexanos, 47 ml, 118 mmol) durante 10 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó agitar a -78 °C durante 1 h.

15

A continuación, se añadió a esta mezcla una solución de (S)-2-metil-N-(1-(2,4,6-trifluorofenil)etilideno)propano-2-sulfonamida (21,6 g, 77,9 mmol, preparada a partir de 2,4,6-trifluoroacetofenona y (S)-2-metil-2-propanosulfonamida de acuerdo con el Esquema 1a, Etapa 1) en THF (150 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se dejó agitar a -78 °C durante 4 h. En ese tiempo, la reacción se inactivó mediante dilución rápida con agua (~ 400 ml). A continuación, la mezcla se calentó a TA, se diluyó adicionalmente con EtOAc y salmuera. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Este residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna (600 g de sílice, 100 ml/min, del 0 % al 60 % de EtOAc/hexanos) para dar (R)-2-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-N-(4-metoxibencil)-N-metil-2-(2,4,6-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida en forma de una mezcla 4:1 con su diastereómero (14,5 g de masa total, 37 %).

25

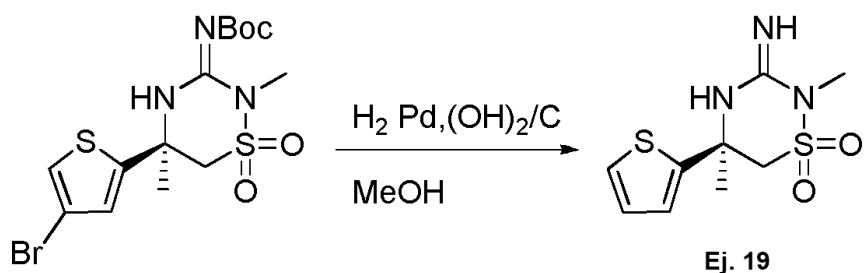
Este material se sometió adicionalmente a cromatografía SFC (TharSFC80, Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, 5 µm, 20.000 kPa (200 bares) con el 5 % de MeOH, 55 g/min, 35 °C) para dar (R)-2-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-N-(4-metoxibencil)-N-metil-2-(2,4,6-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida).

30

El material anterior se trató de acuerdo con el Esquema 1a, Etapas 4-6, para proporcionar el Ejemplo 18, dihidro-2,5(R)-dimetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)-2H-1,2,4-tiadiazin-3(4H)-imina-1,1-dióxido. LCMS (condiciones A): t_R = 1,45 min, m/e = 308,2 (M+H).

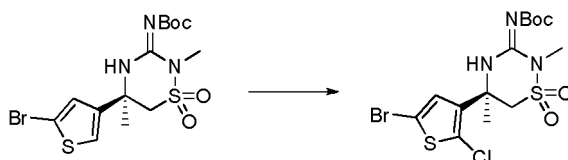
Esquema 9: (ilustrativo)

35



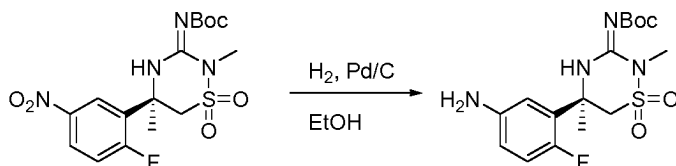
A una solución desgasificada del carbamato de *terc*-butilo (Esquema 3) (348 mg, 0,794 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió el 20 % de Pd(OH)₂/C (50 % de agua) (52 mg, 0,074 mmol). El matraz se purgó con H₂ y se dejó agitar a TA en un globo de H₂ durante 2,75 horas. La mezcla se purgó con N₂, se filtró a través de Celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂: elución en gradiente de 100:0 a 95:5 de CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar el **Ej. 19** (69 mg). LCMS (condiciones A): t_R = 2,00 min, m/e = 260,1 (M+H).

Esquema 9a: (ilustrativo)



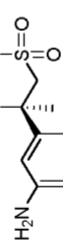

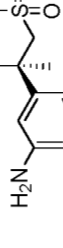
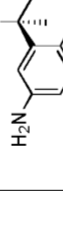
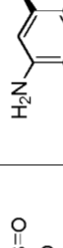
Al bromuro (Tabla IIb, entrada 13) (0,8 g, 1,8 mmol) en DMF (6 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0,7 g, 5,5 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 5 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar una espuma de color blanco que se purificó adicionalmente por cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0.1 a 0:100:0.1 de agua:MeCN:ácido fórmico) para proporcionar el clorotiofeno (0,63 g, 1,3 mmol).

Esquema 10:

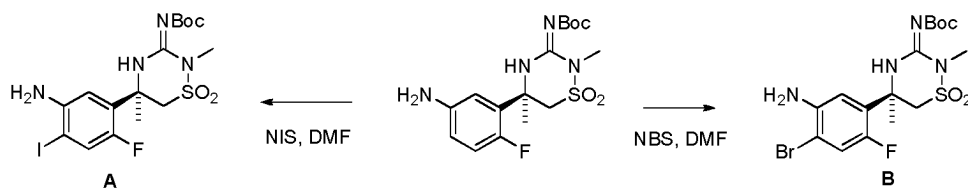


Una solución del nitrocompuesto (Esquema 3b) (2,50 g, 6,0 mmol) en EtOH (150 ml) se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución durante 3 min. A esta solución se añadió Pd/C (10 % p/p, 50 % de H₂O, 698 mg). La mezcla se puso en una atmósfera de N₂. La atmósfera se evacuó y se rellenó con H₂ (3 x). La mezcla resultante se agitó a TA con un globo de H₂ durante 2 h. La mezcla se purgó por burbujeo de N₂ a través de la misma, se filtró a través de Celite y se concentró. El producto se purificó por filtración a través de un pequeño lecho de columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar la anilina (2,2 g, 97 %).

Tabla IV: las siguientes anilinas se prepararon a partir de los correspondientes nitrocompuestos usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 10.

Entradas				
				

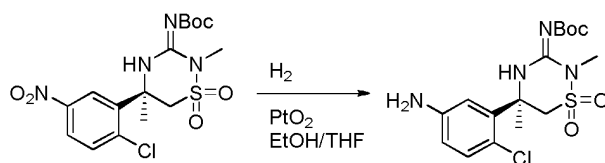
Esquema 10a:



Preparación de yodoanilina A: Se añadió NIS (2,52 g, 11,2 mmol) a 0 °C a una solución de la anilina (3,6 g, 9,31 mmol, Esquema 10) en DMF (40 ml). Después de 60 minutos a 0 °C y 60 min a TA, la reacción se inactivó con NaHCO_3 (ac.) ac. saturado, se extrajo con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la retirada de los volátiles a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 100:0 a 70:30 de hexanos:EtOAc) para dar la yodoanilina (3,2 g, 67 %).

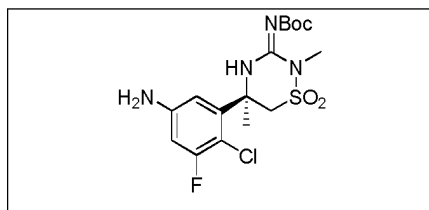
Preparación de bromoanilina B: Se añadió NBS (1,05 g, 6,21 mmol) a TA a una solución de la anilina (2,0 g, 5,17 mmol, Esquema 10) en DMF (21 ml). Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con el 10 % de Na_2SO_3 (ac.) ac., se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. saturado (2 x), salmuera (1 x) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la retirada de los volátiles a presión reducida, el residuo (2,57 g) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 100:0 a 50:50 de hexanos:EtOAc) para dar la bromoanilina (2,065 g, 86 %).

Esquema 11a:

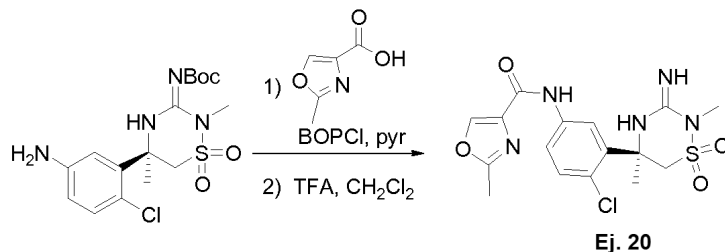


Una solución del nitrocompuesto (Entrada 9, Tabla IIb) (515 mg, 1,19 mmol) en EtOH:THF 1:1 (24 ml) en un recipiente de presión se desgasificó por burbujeo de N_2 a través del mismo durante 5 min. A esta solución se añadió PtO_2 (27 mg, 0,12 mmol). El recipiente se cerró herméticamente. A continuación, el recipiente se evacuó y se relleno con N_2 (3 x). A continuación, el recipiente se evacuó y se purgó con H_2 (3 x). El recipiente se presurizó a 60 psi con H_2 y se agitó a TA durante una noche. Después de ese tiempo, el recipiente se purgó con N_2 . A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar la anilina (500 mg, 100 %).

Tabla IVa: el siguiente compuesto se preparó a partir del correspondiente nitrocompuesto (Tabla IIId) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 11a:



Esquema 11b:

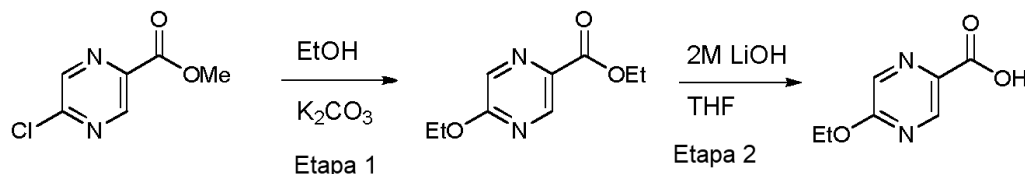


Etapla 1: A un matraz que contenía la anilina (Esquema 11a) (100 mg, 0,25 mmol) y ácido 2-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico (47 mg, 0,37 mmol) se añadió BOPCl (145 mg, 0,57 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se purgó con N_2 . Se añadió al matraz piridina (1,0 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora. Después de

ese tiempo, la solución se repartió entre EtOAc y agua. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar los sólidos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂: elución en gradiente de 100:0 a 65:35 de hexanos:EtOAc) para proporcionar la amida (81 mg, 64 %).

Etapa 2: A una solución de la amida de la Etapa 1 (81 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió TFA (1,5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. La solución se concentró al vacío para proporcionar el **Ej. 20** (83 mg) en forma de la sal trifluoroacetato. Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,75 min, m/e = 412,0 (M+H).

Esquema 11c:



Etapa 1: A una suspensión de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (250 mg, 1,45 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió carbonato potásico (300 mg, 2,18 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-etoxipirazina-2-carboxilato de etilo (110 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: A una solución del material de la Etapa 1 (110 mg, 0,60 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de LiOH (2 M en agua, 0,90 ml, 1,8 mmol). La solución se agitó a TA durante 1 h. La solución se ajustó a pH 1 usando HCl (ac.) 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el ácido (75 mg, 74 %).

Tabla IVb: los siguientes ácidos pirazinacarboxílicos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 11c usando el alcohol apropiado en la Etapa 1. Las modificaciones para los ejemplos específicos se enumeran a continuación de la tabla.

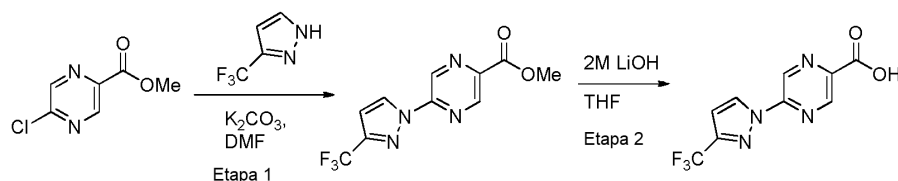
Entradas					
1		2 ^a		3 ^b	
4 ^a		5 ^b		6 ^c	
7					

^a Modificación de la Etapa 1: el éter se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente de 100:0 a 70:30 de hexanos:EtOAc).

^b Modificación de la Etapa 1: el éter se purificó por cromatografía ultrarrápida (C₁₈, elución en gradiente de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:ácido fórmico).

^c Modificación de la Etapa 2: el ácido de pirazina se purificó por cromatografía ultrarrápida (C₁₈, elución en gradiente de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:ácido fórmico).

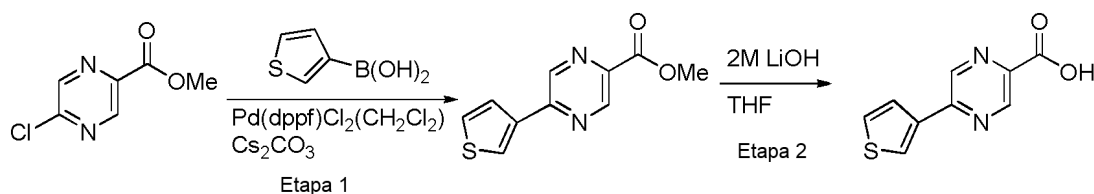
Esquema 11d: (ilustrativo)



Etapla 1: A una solución de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2.90 mmol) y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (591 mg, 4.35 mmol) en DMF (7 ml) se añadió carbonato de potasio (591 mg, 4.35 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y se separó. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el éster de biarilo (560 mg, 71 %).

Etapla 2: El ácido se formó usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 11c, Etapla 2.

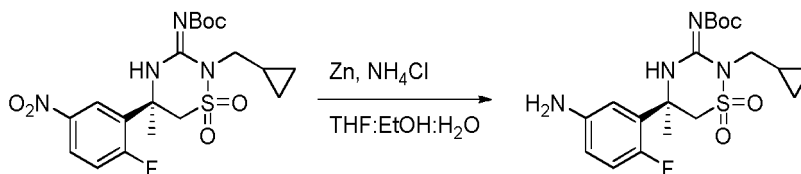
Esquema 11e: (ilustrativo)



Etapla 1: Una mezcla desgasificada de 5-cloropirazina-2-carboxilato (500 mg, 2.90 mmol), Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.5 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (237 mg, 0.29 mmol) y ácido tiofen-3-ilborónico (445 mg, 3.5 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂ y se filtró a través de Celite. La fase acuosa del filtrado se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente de 100:0 a 10:90 de hexanos:EtOAc) para proporcionar el éster de biarilo (560 mg, 88 %).

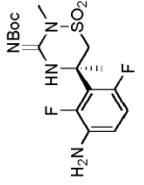
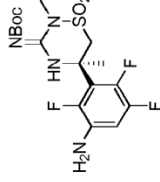
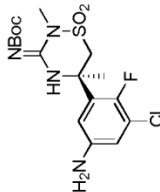
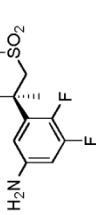
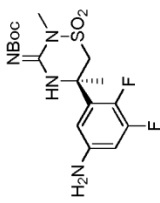
Etapla 2: El ácido se formó usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 11c, Etapla 2.

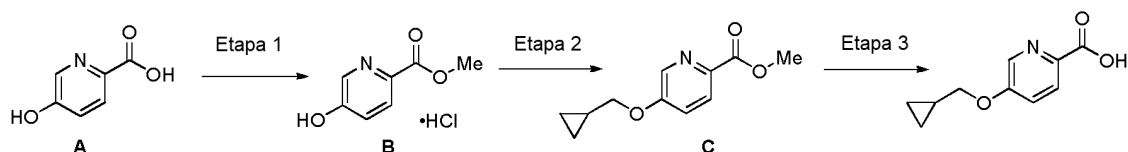
Esquema 11f:



Una solución del nitrocompuesto (Tabla 11e, entrada 1, 1.70 gramos, 3.7 mmol) en THF:EtOH:H₂O (30 ml, 3:1:0.3) se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución durante 3 min. A la solución se añadieron Zn (2.4 g, 37 mmol) y NH₄Cl (996 mg, 18 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (C₁₈, elución en gradiente de 90:10:0.1 a 0:100:0.1 de H₂O:MeCN:ácido fórmico). La sal de formiato resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.) sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar la anilina (847 mg, 54 %).

Tabla IVd: los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 11f, excepto por que se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 :

Entradas				
				
1	2	3	4	5

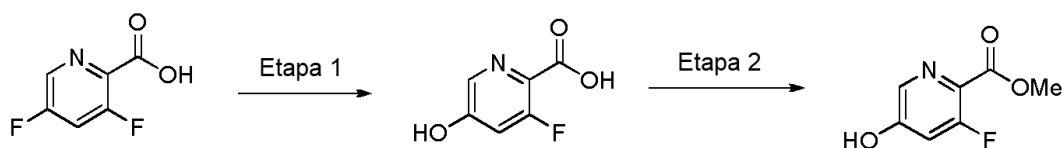
Esquema 11g: (ilustrativo)

5 **Etapa 1:** Al ácido 5-hidroxipiridina-2-carboxílico (4,40 g, 32 mmol) suspendido en metanol (77 ml) se añadió cloruro de tionilo (6,9 ml, 95 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el éster de metilo (5,71 g, 95 %).

10 **Etapa 2:** Al éster de metilo (0,40 g, 2,1 mmol) formado en la Etapa 1 en DMF (3 ml) se añadió carbonato de potasio (0,88 g, 6,3 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (0,41 ml, 4,2 mmol). La reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró lavando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el éter de ciclopropilmetilo (0,27 g, 61 %).

15 **Etapa 3:** Al producto de la Etapa 2 (0,27 g, 1,3 mmol) en THF (2 ml) se añadió LiOH_(ac.) 2 N (1,9 ml, 3,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH se ajustó a pH 4 usando ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido carboxílico (0,23 g, 94 %).

20

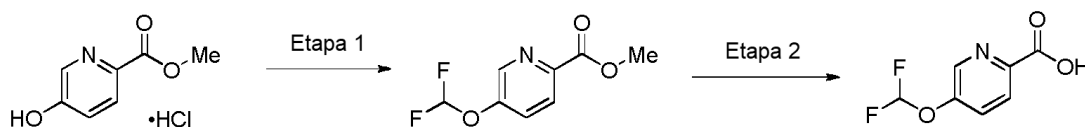
Esquema 11h: (ilustrativo)

25 **Etapa 1:** Al ácido 3,5-difluoropiridina-2-carboxílico (3,0 g, 19 mmol) en THF (30 ml) en un recipiente de reacción de tubo de vidrio se añadió LiOH_(ac.) 2 N. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 100 °C. La reacción se agitó durante 18 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió TFA (5 ml) y la reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa [C18 (360 g), 0,1 % de ácido fórmico/agua durante 20 minutos, seguido del 0-100 % del 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo//0,1 % de ácido fórmico/agua] para proporcionar la hidroxipiridina (2,1 g) en forma de una mezcla ~1:1 de material de partida y producto. La mezcla se llevó a cabo directamente.

30 **Etapa 2:** A la hidroxipiridina preparada en la Etapa anterior (2,1 g) en metanol (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,2 ml, 31 mmol). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa [C18 (205 g), 0-100 % durante 20 minutos del 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo//0,1 % de ácido fórmico/agua] para proporcionar el éster de metilo (1,0 g, 31 % durante 2 etapas).

Esquema 11i:

40

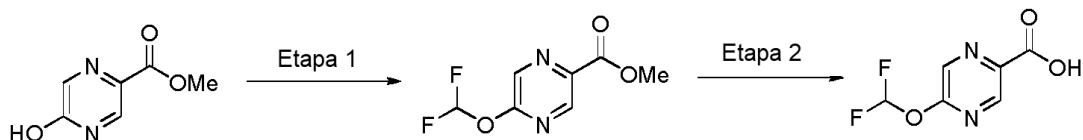


45 **Etapa 1:** Al clorhidrato de 5-hidroxipicolinato de metilo preparado en la Etapa 1 del esquema 11g (0,21 g, 1,1 mmol) en un reactor de tubo de vidrio en acetonitrilo (4 ml) se añadió agua (4 ml), carbonato de potasio (5,5 g, 40 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona (1,0 g, 5,5 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró lavando con éter. El filtrado se lavó con éter. Los lavados de éter se combinaron y lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color canela. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el éter (0,13 g, 60 %).

50

Etapla 2: Usando el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Esquema 11g, el producto de la Etapa 1 se convirtió en el ácido carboxílico.

Esquema 11j:



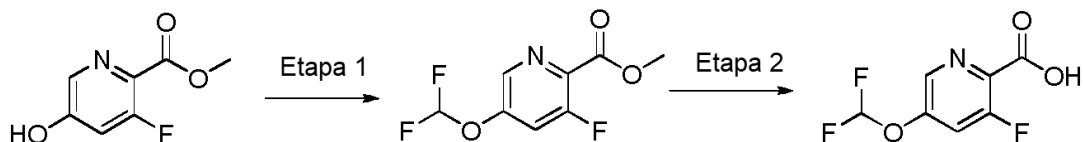
Etapla 1: Al éster de metilo de ácido 5-hidroxipirazina-2-carboxílico (2,0 g, 13 mmol) en un recipiente de reacción de tubo de vidrio en DMF (26 ml) se añadió carbonato de potasio (5,3 g, 39 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (4,0 g, 26 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 100 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró lavando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de EtOAc/hex) para dar metil-5-(difluorometoxi)pirazina-2-carboxilato (0,09 g, 0,46 mmol) (0,40 g, 20 %).

Etapla 2: Al producto de la Etapa 1 (0,09 g, 0,46 mmol) se añadió HCl_(ac.) 3 N. La reacción se calentó en un vial de reactor de microondas cerrado herméticamente a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el ácido carboxílico (0,88 g, 100 %).

Tabla IVf: los siguientes ácidos piridina carboxílicos se prepararon a partir de cualquier producto intermedio **B**, Esquema 11g, o la hidroxipiridina del Esquema 11h usando condiciones similares a las descritas en el Esquema 11g, Etapas 2 y 3. Las modificaciones de las condiciones experimentales se indican debajo de la tabla.

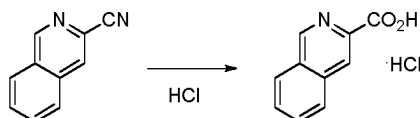
Entrada		Entrada		Entrada	
1 ^a		2 ^b		3 ^b	
4 ^b		5 ^{c,g}		6 ^{c,g}	
7 ^f		8 ^d		9 ^e	
Condiciones de alquilación: a: Cs ₂ CO ₃ , NaI, 150 °C, 7 h; b: ta; c: 45 °C; d: 100 °C; e: 130 °C, microondas, 1 h; f: 70 °C.					
Condiciones de hidrólisis: g: véase el Esquema 11j, Etapa 2.					

Esquema 11k:



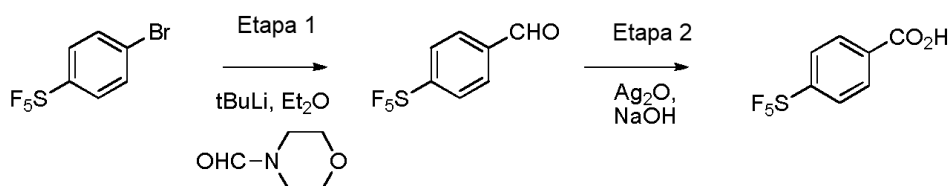
Etapla 1: A la hidroxipiridina preparada en el Esquema 11h (0,19 g, 1,1 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (4 ml) se añadió carbonato de potasio (5,5 g, 40 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona. El tubo de reacción de vidrio se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C. Después de 3,5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró lavando con EtOAc. El filtrado se extrajo con éter. Las fases de éter combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el producto (0,15 g, 60 %). **Etapla 2:** El producto de la Etapa 1 se convirtió en el ácido carboxílico usando las condiciones encontradas en la Etapa 3 del Esquema 11g.

Esquema 11l:



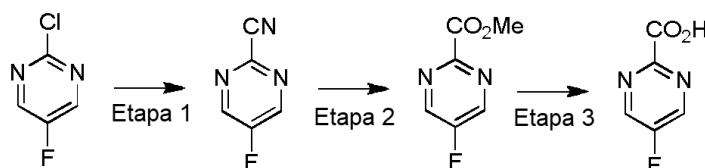
Se suspendió 3-cianoisoquinolina (1,047 g, 6,79 mmol) en HCl 6 M (ac.) (50 ml) y se calentó a reflujo a 95 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el ácido carboxílico (2,07 g) que se usó tal cual.

Esquema 11m:



El ácido 4-pentafluorosulfuro benzoico se obtuvo en dos etapas a partir de sulfurpentafluoruro de 4-bromofenilo de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía de Zarantonello *et al.*, J. Fluor. Chem. 2007, 128, 1449-1453.

Esquema 11n:



Etapa 1: A la 2-cloro-5-fluoropirimidina (2 g, 15 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió DMA (8 ml), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,544 g, 0,6 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,67 g, 1,2 mmol), cianuro de zinc (1,15 g, 9,8 mmol) y polvo fino de zinc (0,237 g, 3,62 mmol). El matraz se tapó, se lavó con nitrógeno y se agitó durante 2,5 h a 100 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto de nitrilo (0,58 g, 31 %).

Etapa 2: Al compuesto de nitrilo preparado en la Etapa 1 (0,51 g, 4,14 mmol) agitando en 5 ml de MeOH se añadieron 5 ml de HCl con. La reacción se ajustó con un condensador de reflujo y se calentó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el éster de metilo (0,256 g, 40 %).

Etapa 3: Al compuesto de éster de metilo preparado en la Etapa 2 (0,256 g, 1,64 mmol) en 6 ml de 1:1:1 de THF:H₂O:MeOH se añadió hidrato de LiOH (0,272 g, 4,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido carboxílico (0,136 g, 58 %).

Tabla IVg: los siguientes ácidos se prepararon usando métodos similares a los descritos en el Esquema 11n usando el cloruro (entradas 1-3) o bromuro (entradas 4 y 5) de arilo apropiado:

Entradas									
1		2		3		4		5	

Tabla IVh: el siguiente ácido se preparó usando métodos similares a los descritos en el Esquema 11n, Etapa 3:

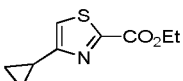
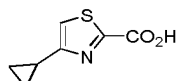

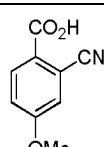
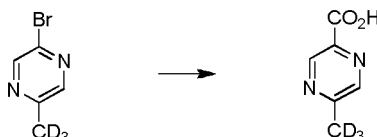
Entrada	Material de partida	Ácido
1		

Tabla IVi: el siguiente ácido se preparó de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Esquema 11n, usando la Etapa 1 y, a continuación, la Etapa 3, omitiendo la Etapa 2:

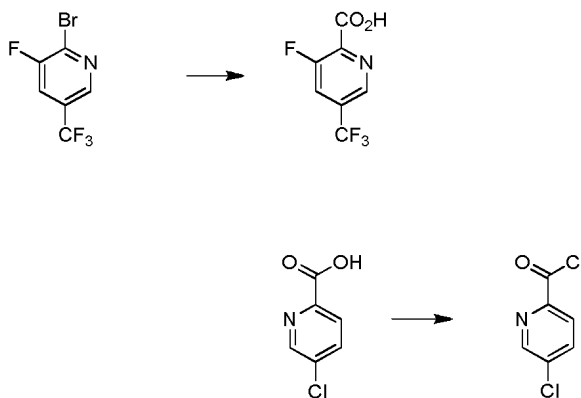
Entrada	Material de partida	Ácido
1		

Esquema 11o:



A 2-bromo-5-(metil-D₃)-pirazina (400 mg, 2,27 mmol) en agitación en 8 ml de THF anhidro a -78 °C en atmósfera de N₂ se añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,14 ml, 2,85 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, después de lo cual se burbujeó dióxido de carbono a través de la solución durante 15 minutos mediante una aguja en una cánula. Se retiró el baño de refrigeración y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente lentamente durante 1 hora. A continuación, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite (120 mg, 38 %) que se usó sin purificación adicional.

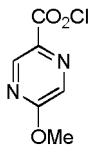
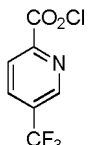
El ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)picolínico se preparó a partir de 2-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Esquema 11o.



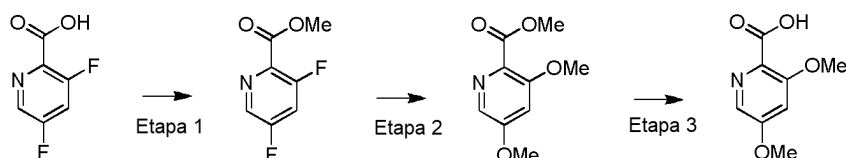
Esquema 11p:

Al ácido 5-cloropicolínico (0,3 g, 1,9 mmol) con agitación a temperatura ambiente en 6 ml de THF y 1 gota de DMF se añadió lentamente gota a gota cloruro de oxalilo (0,48 ml, 5,7 mmol). Se observó una desgasificación enérgica. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, a continuación, se concentró hasta sequedad al vacío y el producto se usó sin purificación adicional.

Tabla IVj: los siguientes cloruros de ácido se prepararon usando métodos similares a los descritos en el Esquema 11p a partir del ácido carboxílico apropiado.

Entradas	
 1	 2

Esquema 11q:



5

Etapa 1: Al ácido 3,5-difluoropiridina-2-carboxílico (2 g, 12,6 mmol) con agitación en 20 ml de 4:1 de tolueno:MeOH a temperatura ambiente se añadió lentamente gota a gota trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexanos, 15,1 mmol, 7,5 ml). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos y, a continuación, se concentró hasta sequedad al vacío y se usó sin purificación adicional.

10

Etapa 2: Al éster de metilo preparado en la Etapa 1 (1,09 g, 6,3 mmol) con agitación a temperatura ambiente en 20 ml de MeOH en un recipiente cerrado herméticamente de 350 ml se añadió el 25 % en peso de metóxido de sodio en metanol (3,4 g de metóxido de sodio, 13,6 g de solución, 63 mmol). La reacción se lavó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó 16 horas en un baño de aceite a 100 °C. Al día siguiente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 4 usando HCl 1 N. La solución se extrajo con EtOAc:THF de 1:1 (250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto de bis-metoxi deseado (0,53 g, 43 %).

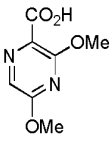
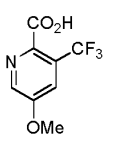
15

Etapa 3: El éster de metilo se convirtió en el ácido carboxílico usando métodos similares a los descritos en el Esquema 11n, Etapa 3.

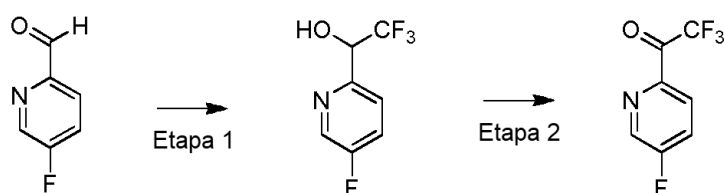
20

Tabla IVk: los siguientes ácidos se prepararon usando métodos similares a los descritos en el Esquema 11q usando el cloruro de arilo apropiado:

25

Entradas	
 1	 2

Esquema 11r:



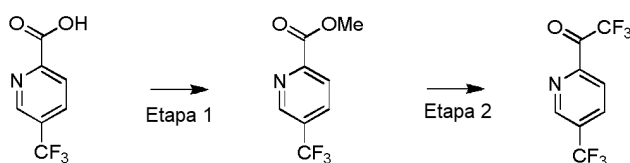
30

Etapa 1: A la 2-fluoro-5-formilpiridina (1,57 g, 12,55 mmol) con agitación en THF anhidro (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente (trifluorometil)-trimetilsilano (2,67 g, 18,78 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y, a continuación, se añadió lentamente gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en

THF, 31,38 ml, 31,38 mmol), después de lo cual se retiró el baño de hielo, y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche (con un tiempo total de reacción de 16 horas). A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar el producto de alcohol de trifluorometilo (2,01 g, 82 %).

Etapa 2: Al alcohol de trifluorometilo preparado en la Etapa 1 (1 g, 5,12 mmol) con agitación en DCM anhidro (20 ml) se añadió peryodinano Dess-Martin (2,63 g, 6,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (con un tiempo total de reacción de 16 horas). Se añadieron hexanos sobre los que se formó un precipitado. El sólido se retiró por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se tomó y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar el producto de trifluorometil cetona (0,453 g, 46 %).

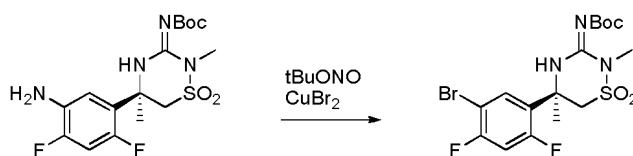
Esquema 11s:



Etapa 1: El ácido carboxílico (1,5 g, 7,84 mmol) se convirtió en el éster de metilo usando métodos similares a los descritos en el Esquema 11q, Etapa 1. La reacción en bruto se evaporó hasta sequedad al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos, 30-40 % de EtOAc/hexano de 20-30 minutos) para proporcionar el producto de éster de metilo en forma de un sólido (1,02 g, 63 %).

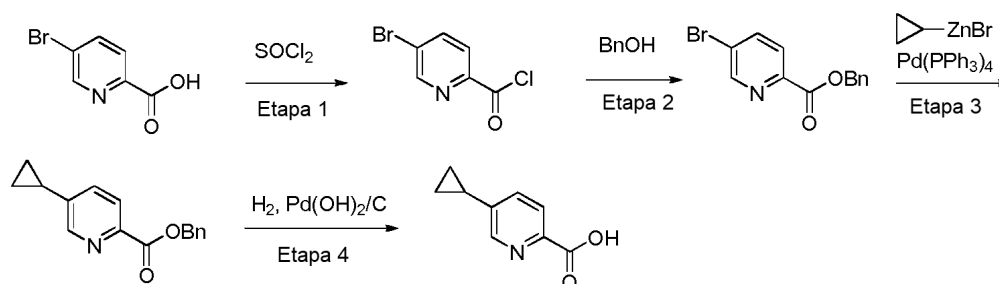
Etapa 2: A una mezcla de 5-(trifluorometil)piridina-2-carboxilato de metilo preparado anteriormente (0,2 g, 0,97 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,173 g, 1,22 mmol) con agitación a -78°C en pentano (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 25 μl , 0,024 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche (con un tiempo total de reacción de 16 horas). En ese momento, se añadió HCl 2 N y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar el producto de trifluorometil cetona (0,084 g, 35 %).

Esquema 11t:



Se cargó secuencialmente un tubo de microondas grande con MeCN (9 ml), nitrito de *tert*-butilo (0,15 ml, 1,2 mmol) y bromuro de cobre(II) (0,331 g, 1,48 mmol). El tubo se cerró herméticamente en forma de rizo y se sumergió en un baño de aceite a 60°C . A la mezcla de color verde oscuro resultante se añadió una solución de [5(R)-(5-amino-2,4-difluorofenil)dihidro-2,5-dimetil-1,1-dióxido-2H-1,2,4-tiadiazin-3(4H)-ilideno]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Tabla IV, Entrada 2, 500 mg, 1,24 mmol) en MeCN (3 ml) mediante una jeringa durante ~ 2 min. Después de completar la adición, la reacción se agitó a 60°C durante 20 min. En ese tiempo, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 2 x con EtOAc. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO_3 ac. sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Esta muestra en bruto se sometió a cromatografía en columna (80 g de sílice, 60 ml/min, del 0 % al 50 % de EtOAc/hexanos) para dar el producto [5(R)-(5-bromo-2,4-difluorofenil)dihidro-2,5-dimetil-1,1-dióxido-2H-1,2,4-tiadiazin-3(4H)-ilideno]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,30 g, 52 %).

Esquema 11u:



Etapa 1: A una suspensión de ácido 5-bromopicolínico (20,2 g, 100 mmol) en 200 ml de tolueno se añadió cloruro de tionilo (11 ml, 150 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y, a continuación, se calentó a reflujo durante 30 min. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto cloruro de 5-bromopicolinoilo se usó directamente en la siguiente etapa.

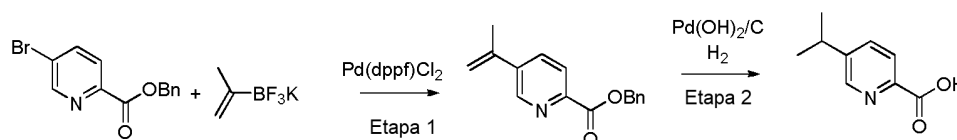
Etapa 2: Después de la adición de THF (200 ml) y Et₃N (42 ml) al residuo anterior, la mezcla se enfrió en un baño de agua en hielo. Se añadió alcohol de bencilo (31,1 ml, 300 mmol) lentamente. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche.

La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con NaHCO_{3(ac.)} sat., H₂O, salmuera y, a continuación, se secó (MgSO₄). Después de la concentración y cristalización, se obtuvo el producto deseado 5-bromopicolinato de bencilo (20,6 g).

Etapa 3: A una solución de 5-bromopicolinato de bencilo (876 mg, 3,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mmol) en N₂. Después de la adición de una solución de bromuro de ciclopropilzinc en THF (0,5 M, 10 ml), la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se lavó con NaHCO_{3(ac.)} sat., salmuera y se secó (MgSO₄). El producto 5-ciclopropilpicolinato de bencilo (510 mg) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-15 % de EtOAc/Hex, a continuación, el 15 % de EtOAc/Hex).

Etapa 4: A una solución de 5-ciclopropilpicolinato de bencilo en MeOH (15 ml) se añadió el 20 % de Pd(OH)₂/C (100 mg). La hidrogenólisis con H₂ se llevó a cabo a temperatura ambiente en un globo de H₂. El producto deseado ácido 5-ciclopropilpicolínico (305 mg) se obtuvo después de la filtración y concentración.

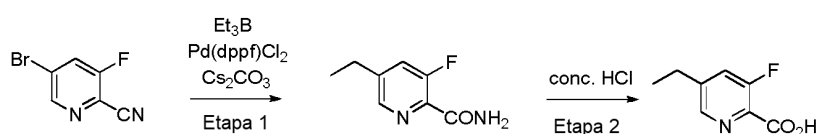
Esquema 11v:



Etapa 1: Una mezcla de 5-bromopicolinato de bencilo (2,92 g, 10 mmol), trifluoroborato de isopropenilo de potasio (3,05 g, 21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (445 mg, 0,54 mmol) y Et₃N (1,4 ml) en alcohol de isopropilo (20 ml) se desgasificó con N₂ y se calentó a 80 °C durante 7 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, ácido cítrico al 5 %, NaHCO_{3(ac.)} sat. y salmuera, a continuación, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto 5-isopropenilpicolinato de bencilo (1,27 g) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-16 % de EtOAc/Hex).

Etapa 2: Una solución de 5-isopropenilpicolinato de bencilo (1,27 g, 5 mmol) en MeOH (25 ml) se sometió a hidrogenación con el 20 % de Pd(OH)₂/C (200 mg) con un globo de H₂ durante 2 h. El producto ácido 5-isopropenilpicolínico (780 mg) se obtuvo por filtración y concentración.

Esquema 11w:

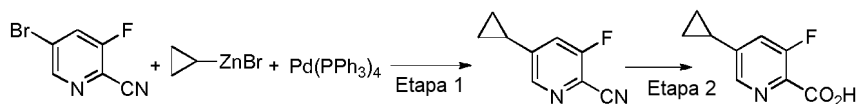


Etapa 1: Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (1,0 g, 5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (3,26, 10 mmol) en THF (20 ml) se desgasificó con N₂. Después de la adición de una solución de

triethylborano (THF 1,0 M, 10 ml), la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió adicionalmente en un baño de hielo. En la mezcla se añadió una solución de NaOH (1,2 g) en 20 ml de H₂O, seguido de H₂O₂ (7 ml acuoso al 30 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se extrajo con éter (4 x). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto 5-etil-3-fluoropicolinamida (370 mg) se obtuvo a partir de cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-40 % de EtOAc/Hex).

Etapa 2: Una mezcla de amida (475 mg, 2,8 mmol) en 10 ml de HCl conc. se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar el producto ácido 5-etil-3-fluoropicolínico.

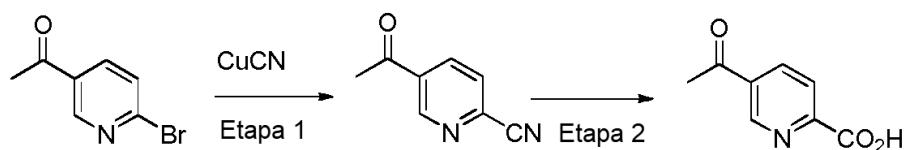
Esquema 11x:



Etapa 1: A una solución de 5-bromo-3-fluoropicolonitrilo (603 mg, 3,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mmol) en 10 ml de THF se añadió bromuro de zinc de ciclopropilo (0,5 M, 10 ml) en N₂. Después de calentar 80 °C durante 4 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl(ac.) sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃(ac.) sat. y salmuera y se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-8 % de EtOAc/Hex) para proporcionar 5-ciclopropil-3-fluoropicolonitrilo (406 mg).

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 se calentó a reflujo en 10 ml de HCl conc. durante una noche. Después de la concentración, el producto sólido ácido 5-ciclopropil-3-fluoropicolínico (400 mg) se lavó con agua fría y se secó al vacío.

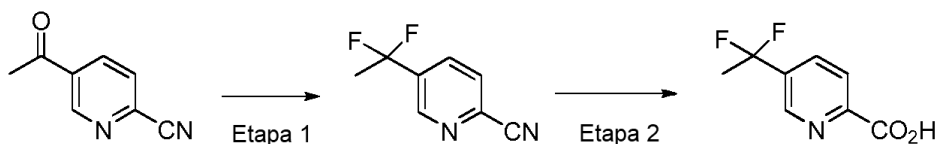
Esquema 11y:



Etapa 1: Una mezcla de 1-(6-bromopiridin-3-il)etanona (200 mg, 1,0 mmol) y CuCN (179 mg, 2,0 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se calentó a 110 °C durante 18 h en N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Después de la adición de EtOAc y la filtración, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃(ac.) sat., salmuera y, a continuación, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto 5-acetilpicolinonitrilo (120 mg) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-20 % de EtOAc/Hex).

Etapa 2: Se calentó a reflujo el 5-acetil picolinonitrilo (146 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de HCl conc. durante 2,5 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío. El producto en bruto ácido 5-acetilpicolínico se usó sin purificación adicional.

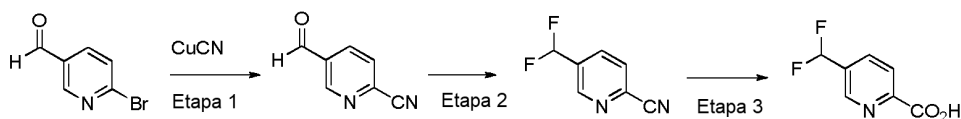
Esquema 11z:



Etapa 1: Una mezcla de 5-acetilpicolinonitrilo (146 mg, 1,0 mmol) y Deoxo-Fluor™ (1,0 ml, 50 % en tolueno) se calentó a 80 °C durante 3 h en N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃(ac.) sat. y salmuera y se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-15 % de EtOAc/Hex) para proporcionar 5-(1,1-difluoroetil)picolinonitrilo (120 mg).

Etapa 2: El 5-(1,1-difluoroetil)picolinonitrilo (120 mg, 0,71 mmol) en 9 ml de HCl conc. se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se concentró. Al residuo se añadió diisopropiletilamina (2 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se secó al vacío y se usó sin purificación adicional.

Esquema 11aa:



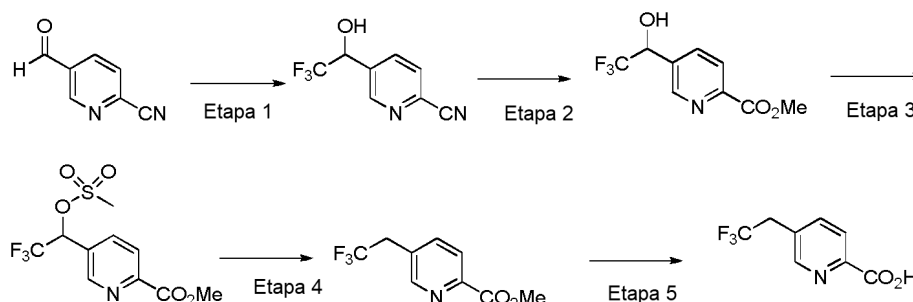
Etapa 1: Una mezcla de 6-bromonicotinaldehído (11,2 g, 60 mmol) y CuCN (8,06 g, 90 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 120 °C durante 3 h en N₂. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y, a continuación, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto 5-formilpicolinonitrilo (4,55 g) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-20 % de EtOAc/Hex).

Etapa 2: Una mezcla de 5-formilpicolinonitrilo (132 mg, 1,0 mmol) y Deoxo-Fluor® (1,0 ml, 50 % en tolueno) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la dilución con DCM, la solución se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, a continuación, se secó (MgSO₄) y se concentró.

El producto 5-(difluorometil)picolinonitrilo (118 mg) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-10 % de EtOAc/Hex).

Etapa 3: El 5-(difluorometil)picolinonitrilo (118 mg, 0,75 mmol) en 9 ml de HCl conc. se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se trató con diisopropiletilamina (2 ml). La mezcla se volvió a concentrar y se secó al vacío para dar ácido 5-(difluorometil)picolinico que se usó sin purificación.

Esquema 11ab:



Etapa 1: A una solución a -78 °C de 5-formilpicolinonitrilo (1,0 g, 7,58 mmol) y trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (4,9 g, 9,10 mmol) en 60 ml de THF se añadió una solución de trimetil(trifluorometil)silano (1,62 g, 114 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min a -78 °C. A continuación, el baño de enfriamiento se cambió a un baño de hielo. Después de la agitación durante otro periodo de 30 min, la reacción se inactivó con NH₄Cl_(ac.) sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se lavó con NaHCO_{3(ac.)} sat., salmuera, a continuación, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)picolinonitrilo (600 mg) se obtuvo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-40 % de EtOAc/Hex).

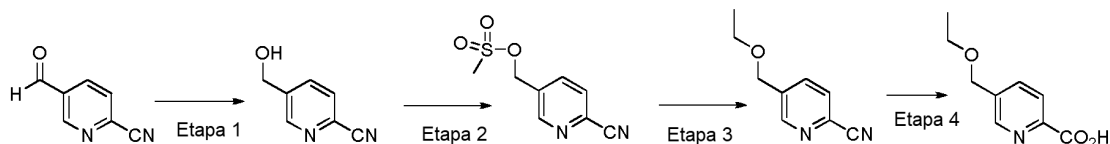
Etapa 2: Una mezcla de 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)picolinonitrilo (202 mg, 1,0 mmol), HCl conc. (0,5 ml) y H₂SO₄ conc. (0,25 ml) en 10 ml de MeOH anhidro se calentó a reflujo durante 19 h. La solución se concentró y neutralizó con NaHCO_{3(ac.)} sat. La extracción con EtOAc, seguida de la concentración de la fase orgánica y la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-45 % de EtOAc/Hex), proporcionó 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)picolinato de metilo (76 mg).

Etapa 3: A una solución de 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)picolinato de metilo (76 mg, 0,32 mmol) en 3 ml de DCM se añadió trietilamina (0,22 ml), seguido de una solución de cloruro de metanosulfonilo (45 mg, 0,39 mmol) en 1 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y, a continuación, se diluyó con DCM. La solución se lavó con ácido cítrico al 5 % y NaHCO_{3(ac.)} sat., se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto 5-(2,2,2-trifluoro-1-(metilsulfonilo)etil)picolinato de metilo (95 mg) se purificó por cromatografía.

Etapa 4: A una solución de 5-(2,2,2-trifluoro-1-(metilsulfonilo)etil)picolinato de metilo (95 mg, 0,3 mmol) en 5 ml de MeOH se añadió Pd/C al 10 % (45 mg). La hidrogenación con 1 atm de H₂ se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h. Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO_{3(ac.)} sat. y salmuera. La solución se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 5-(2,2,2-trifluoroetil)picolinato de metilo que se usó sin purificación.

Etapa 5: Una mezcla de 5-(2,2,2-trifluoroetil)picolinato de metilo (57 mg, 0,26 mmol) y LiOH (12,5 mg, 0,52 mmol) en 6 ml de MeOH/agua (5:1) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 5 % y, a continuación, se concentró. El residuo se extrajo con DCM (4 x). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de la concentración, el producto ácido 5-(2,2,2-trifluoroetil)picolínico se secó al vacío y se usó sin purificación adicional.

Esquema 11ac:



Etapa 1: A una solución a 0 °C de 5-formilpicolinonitrilo (490 mg, 3,71 mmol) en 15 ml de MeOH se añadió NaBH₄ (140 mg, 3,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó con ácido cítrico al 5 %. Después de que la mayoría de MeOH se retirara por concentración, el residuo se repartió entre DCM y NaHCO_{3(ac.)} sat. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 x). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). El producto 5-(hidroximetil)picolinonitrilo (431 mg) se obtuvo por concentración al vacío.

Etapa 2: A una solución de 5-(hidroximetil)picolinonitrilo (1,59 g, 11,9 mmol) en 80 ml de DCM se añadió diisopropiletilamina (3,2 ml), seguida de una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,49 g, 13,0 mmol) en 20 ml de DCM a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 40 min y se lavó con ácido cítrico al 5 %, NaHCO_{3(ac.)} sat. y salmuera. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar metanosulfonato de (6-cianopiridin-3-il)metilo (2,33 g).

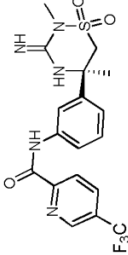
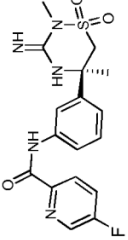
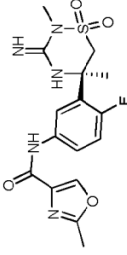
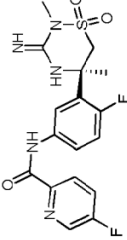
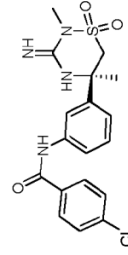
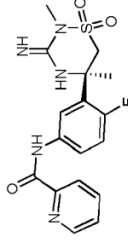
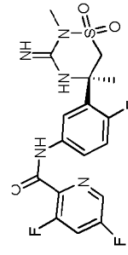
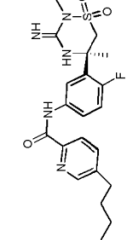
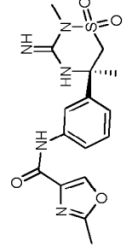
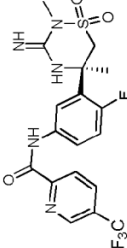
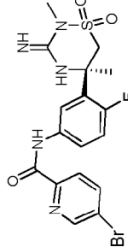
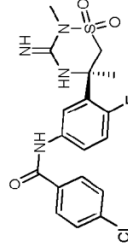
Etapa 3: El metanosulfonato de (6-cianopiridin-3-il)metilo (199 mg, 0,94 mmol) en 2 ml de EtOH anhidro se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3,5 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-25 % de EtOAc/Hex) para proporcionar 5-(etoximetil)picolinonitrilo (104 mg).

Etapa 4: Una solución de 5-(etoximetil)picolinonitrilo (104 mg) en 10 ml de HCl conc. se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después de la concentración, se añadió diisopropiletilamina (3 ml) al residuo. La mezcla se concentró y se secó al vacío. El producto ácido 5-(etoximetil)picolínico se usó sin purificación adicional.

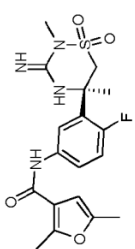
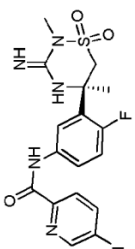
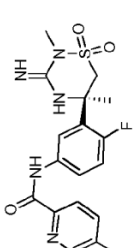
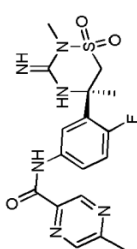
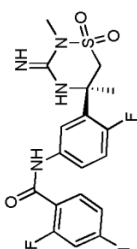
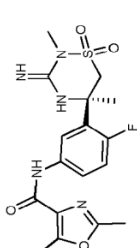
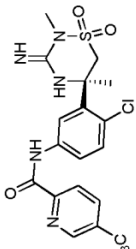
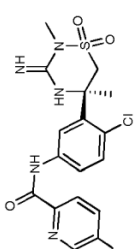
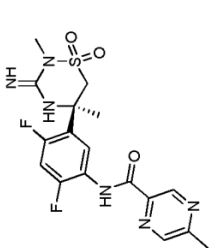
Tabla IVm: los siguientes ácidos se prepararon usando procedimientos similares descritos en el Esquema 11ac, sustituyendo el alcohol apropiado en la Etapa 3.

Entradas		
<p>1</p>	<p>2</p>	<p>3</p>

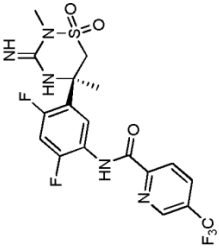
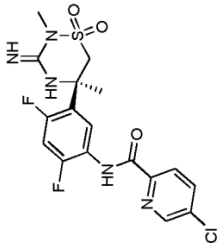
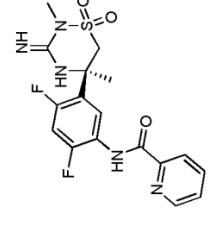
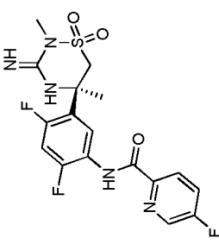
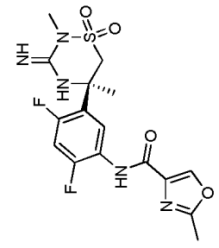
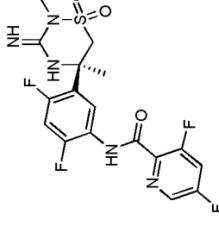
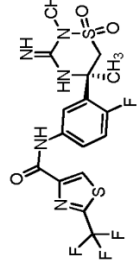
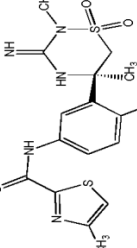
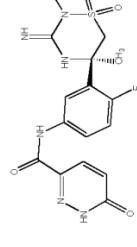
Tabla V: los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 11b usando las aril aminas y los ácidos carboxílicos apropiados.

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)			
21	 MH ⁺ : 442, 1,89 min, D	22	 MH ⁺ : 392, 1,76 min, D
24	 MH ⁺ : 396,0, 1,69 min, D	25	 MH ⁺ : 410,0, 1,79 min, D
27	 MH ⁺ : 407, 1,86 min, D	28	 MH ⁺ : 392, 1,76 min, D
30	 MH ⁺ : 428, 1,76 min, D	31	 MH ⁺ : 448,2, 2,02 min, D
		23	 MH ⁺ : 378, 1,64 min, D
		26	 MH ⁺ : 460,0, 1,90 min, D
		29	 MH ⁺ : 470,0, 1,87 min, D
		32	 MH ⁺ : 426, 1,88 min, D

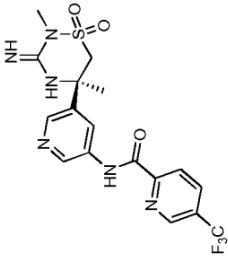
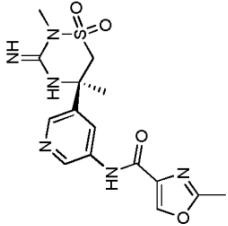
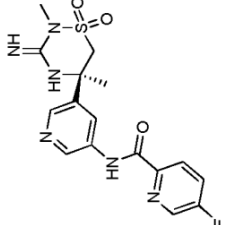
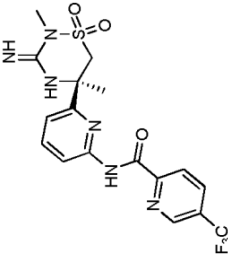
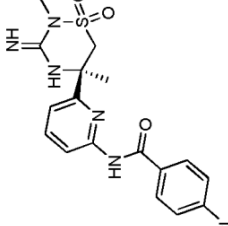
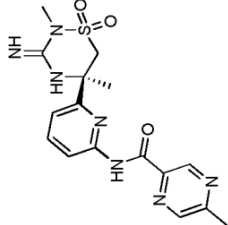
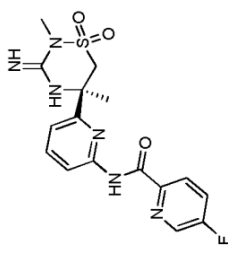
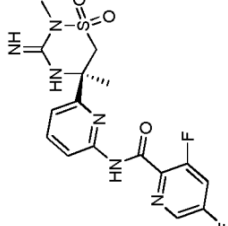
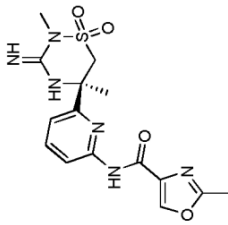
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
33	 MH ⁺ : 409,2, 1,68 min, D	34	 MH ⁺ : 426,2, 3,25 min, A	35	 MH ⁺ : 406,2, 1,8 min, D
36	 MH ⁺ : 407,2, 1,71 min, D	37	 MH ⁺ : 444, 1,86 min, D	38	 MH ⁺ : 410,2, 1,78 min, D
39	 MH ⁺ : 476,0, 1,91 min, D	40	 MH ⁺ : 426,0, 1,83 min, D	40a	 MH ⁺ : 425,1, 1,91 min, B

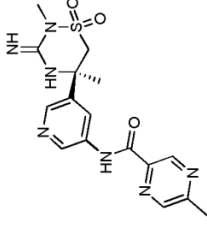
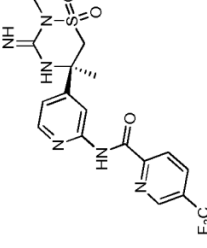
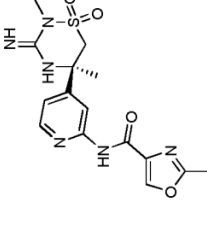
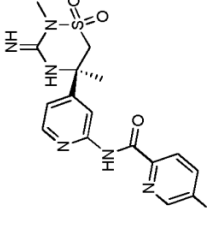
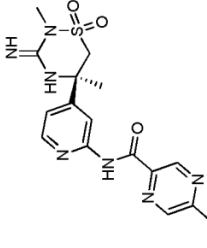
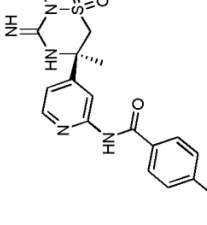
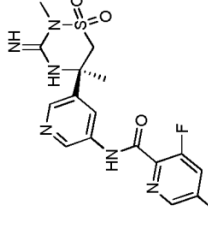
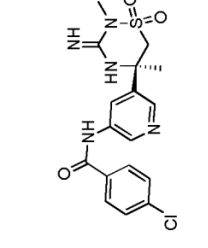
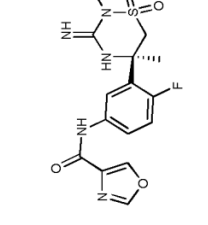
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)			
40b	 MH ⁺ : 478, 2,25 min, B	40c	 MH ⁺ : 443,9, 2,18 min, B
40d	 MH ⁺ : 410,2, 2,02 min, B	40e	 MH ⁺ : 428, 2,06 min, B
40f	 MH ⁺ : 414,1, 1,86 min, B	40g	 MH ⁺ : 446,0, 2,01 min, B
40h	 MH ⁺ : 466,2, 1,84 min, D	40i	 MH ⁺ : 412,2, 1,77 min, D
40j	 MH ⁺ : 409,3, 1,55 min, D		

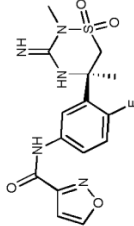
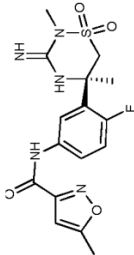
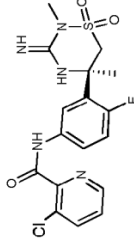
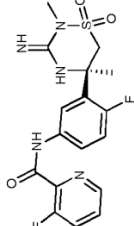
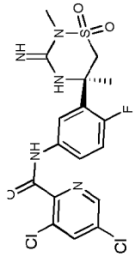
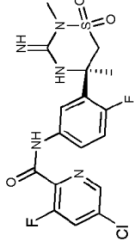
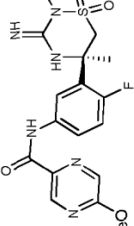
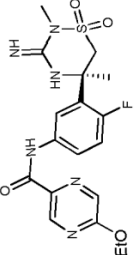
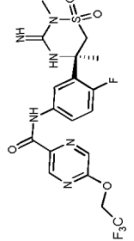
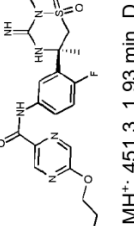
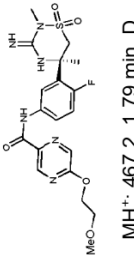
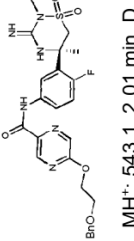
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40k	 MH ⁺ : 443,1, 1,94 min, B	40l	 MH ⁺ : 379,1, 1,49 min, B	40m	 MH ⁺ : 393, 1,73 min, B
40n	 MH ⁺ : 443,1, 2,07 min, B	40o	 MH ⁺ : 408,1, 2,03 min, B	40p	 MH ⁺ : 390,2, 1,66 min, B
40q	 MH ⁺ : 393,1, 1,86 min, B	40r	 MH ⁺ : 411,1, 1,79 min, B	40s	 MH ⁺ : 379,2, 1,64 min, B

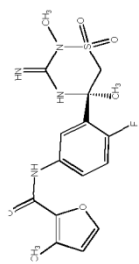
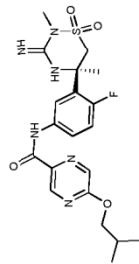
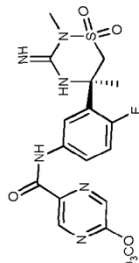
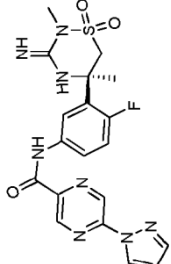
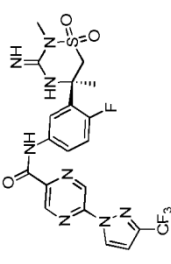
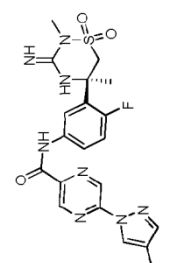
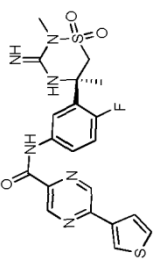
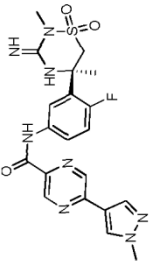
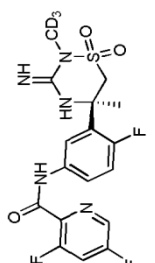
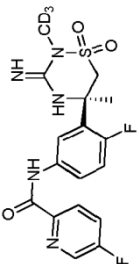
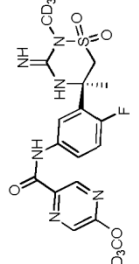
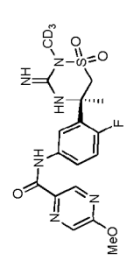
(continuación)

<p>Ejemplos</p> <p>(datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)</p>					
<p>40t</p>  <p>MH⁺: 390,1, 1,46 min, B</p>		<p>40u</p>  <p>MH⁺: 443,0, 1,94 min, B</p>		<p>40v</p>  <p>MH⁺: 379,1, 1,55 min, B</p>	
<p>40w</p>  <p>MH⁺: 393,1, 1,77 min, D</p>		<p>40x</p>  <p>MH⁺: 390,2, 1,53 min, B</p>		<p>40y</p>  <p>MH⁺: 408,0, 1,85 min, B</p>	
<p>40z</p>  <p>MH⁺: 411,0, 1,69 min, B</p>		<p>40aa</p>  <p>MH⁺: 408,1, 1,76 min, B</p>		<p>40ab</p>  <p>MH⁺: 382,2, 1,61 min, D</p>	

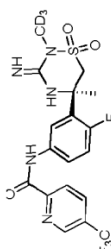
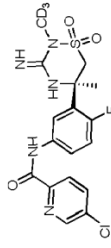
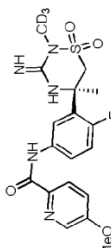
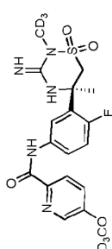
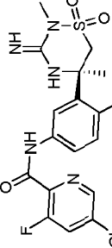
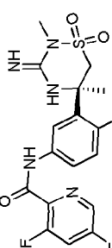
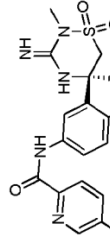
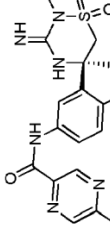
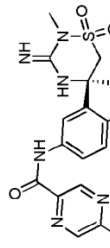
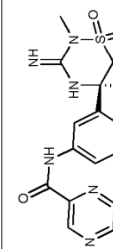
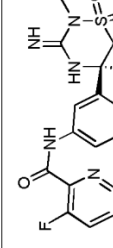
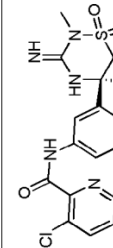
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40ac	 MH ⁺ : 382,2, 1,65 min, D	40ad	 MH ⁺ : 396,1, 1,49 min, F	40ae	 MH ⁺ : 426,2, 1,73 min, D
40af	 MH ⁺ : 410,2, 1,71 min, D	40ag	 MH ⁺ : 460,2, 1,82 min, D	40ah	 MH ⁺ : 444,2, 1,78 min, D
40ai	 MH ⁺ : 423,2, 1,76 min, D	40aj	 MH ⁺ : 437,2, 1,85 min, D	40ak	 MH ⁺ : 491,2, 1,91 min, D
40al	 MH ⁺ : 451,3, 1,93 min, D	40am	 MH ⁺ : 467,2, 1,79 min, D	40an	 MH ⁺ : 543,1, 2,01 min, D

(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)				
40ao		40ap		
MH ⁺ : 395,2, 1,81 min, D		MH ⁺ : 465,2, 1,99 min, D		MH ⁺ : 426,0, 1,75 min, D
40ar		40as		
MH ⁺ : 459,0, 1,86 min, D		MH ⁺ : 527,0, 2,01 min, D		MH ⁺ : 473,0, 1,93 min, D
40au		40av		
MH ⁺ : 475,0, 1,93 min, D		MH ⁺ : 473,0, 1,78 min, D		MH ⁺ : 431,2, 1,75 min, D
40ax		40ay		
MH ⁺ : 413,0, 1,81 min, D		MH ⁺ : 429,0, 1,78 min, D		MH ⁺ : 426,0, 1,78 min, D

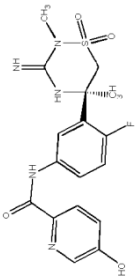
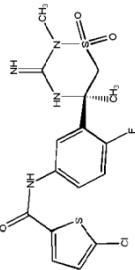
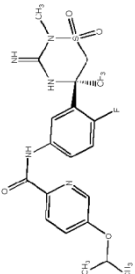
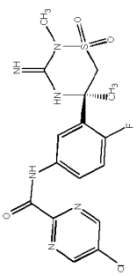
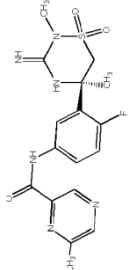
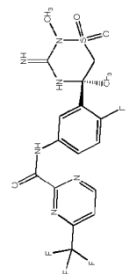
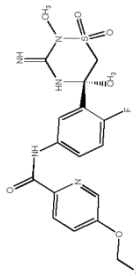
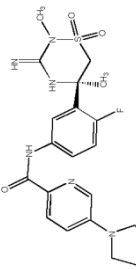
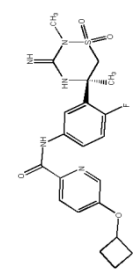
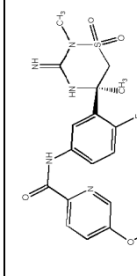
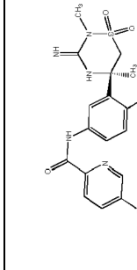
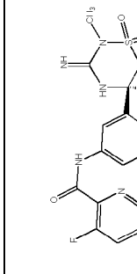
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40ba	 MH ⁺ : 463,2, 1,91 min, D	40bb	 MH ⁺ : 429,0, 1,87 min, D	40bc	 MH ⁺ : 425,2, 1,84 min, D
40bd	 MH ⁺ : 428,2, 1,78 min, D	40bq	 MH ⁺ : 460,0, 1,87 min, D	40br	 MH ⁺ : 444,0, 1,81 min, D
40bs	 MH ⁺ : 438,0, 1,86 min, D	40bt	 MH ⁺ : 439,0, 1,83 min, D	40bu	 MH ⁺ : 453,0, 1,92 min, D
40bv	 MH ⁺ : 427,0, 1,79 min, D	40bw	 MH ⁺ : 478,0, 1,87 min, D	40bx	 MH ⁺ : 494,2, 1,81 min, D

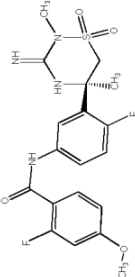
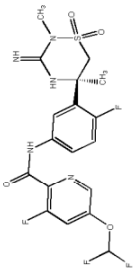
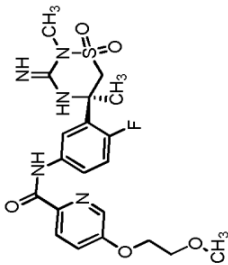
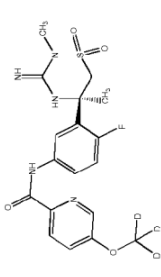
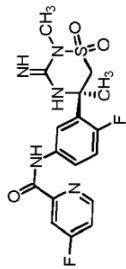
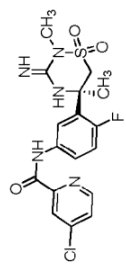
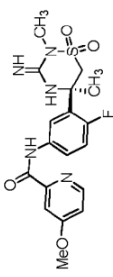
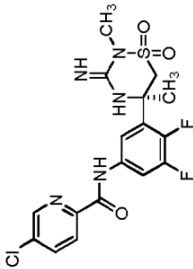
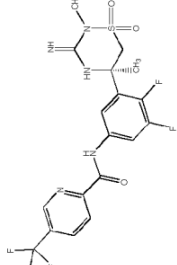
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40by		40bz		40ca	
	MH ⁺ : 461,2, 1,73 min, D		MH ⁺ : 442,0, 1,86 min, D		MH ⁺ : 473,0, 1,71 min, D
40cb		40cc		40cd	
	MH ⁺ : 460,2, 1,78 min, D		MH ⁺ : 460,2, 1,87 min, D		MH ⁺ : 422,2, 1,79 min, D
40ce		40cf		40cg	
	MH ⁺ : 484,2, 1,90 min, D		MH ⁺ : 448,0, 1,88 mm, D		MH ⁺ : 458,0, 1,59 min, F
40ch		40ci		40cj	

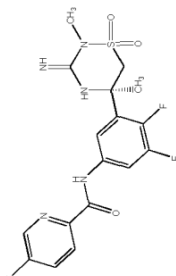
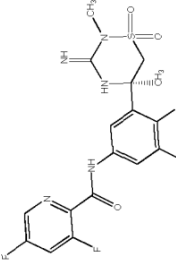
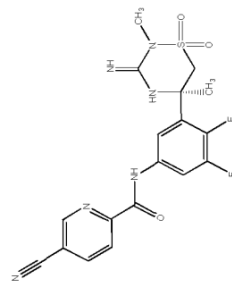
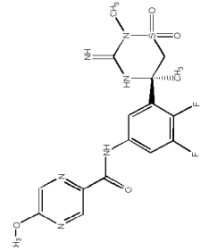
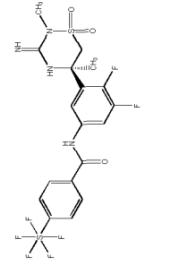
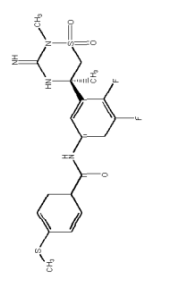
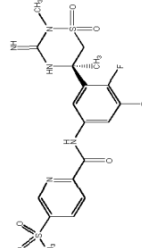
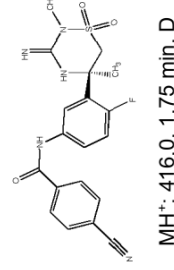
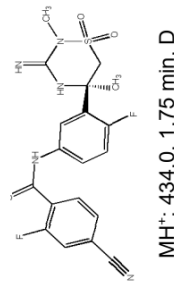
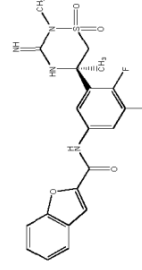
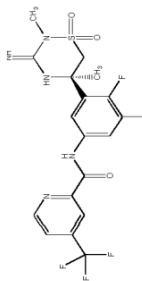
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)				
	MH ⁺ : 480,0, 1,92 min, D		MH ⁺ : 459,2, 1,73 min, D	MH ⁺ : 443,0, 1,79 min, D
40ck		40cl		
40cn		40co		
40cq		40cr		
40ct		40cu		

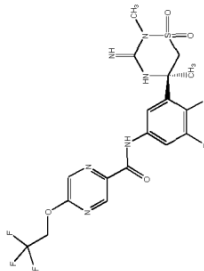
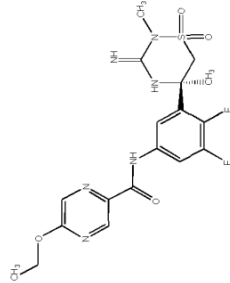
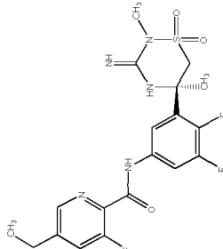
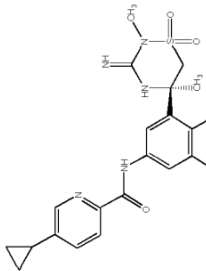
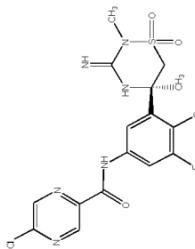
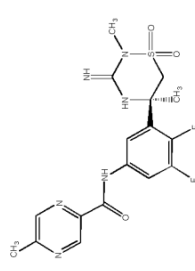
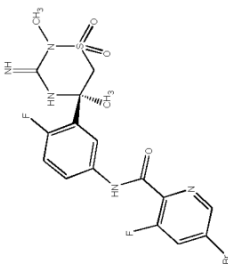
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
	MH ⁺ : 476,2, 1,97 min, D		MH ⁺ : 490,0, 1,92 min, D	MH ⁺ : 440,0, 1,76 min, D	
40cw		40cx		40cy	
	MH ⁺ : 439,0, 1,79 min, D		MH ⁺ : 476,0, 1,72 mm, D	MH ⁺ : 466,0, 1,82 min, D	
40cz		40da		40db	
	MH ⁺ : 425,0, 1,80 min, D		MH ⁺ : 410, 1,79 min, D	MH ⁺ : 426,0, 1,83 min, D	
40dc		40dd		40de	
	MH ⁺ : 422,0, 1,71 min, D		MH ⁺ : 444,0, 1,94 min, D	MH ⁺ : 478,0, 2,04 min, D	

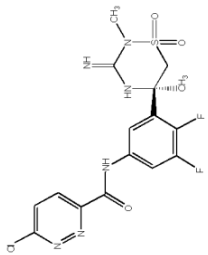
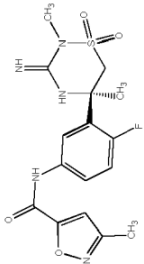
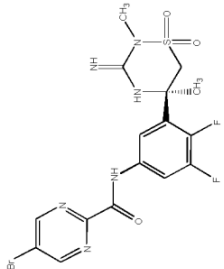
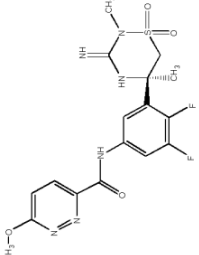
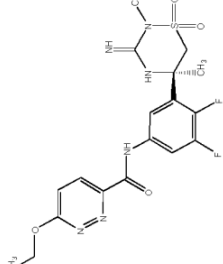
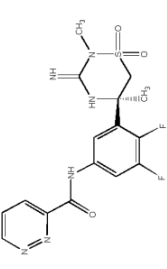
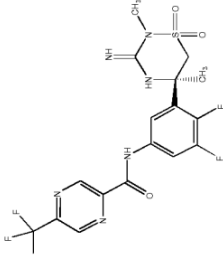
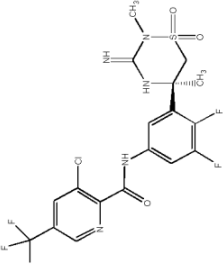
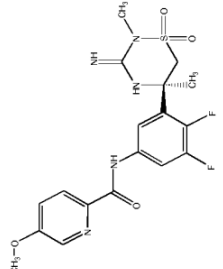
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40df		40dg		40dh	
	MH ⁺ : 428,0, 1,89 min, D		MH ⁺ : 446,0, 1,85 min, D		MH ⁺ : 435,0, 1,87 min, D
40di		40dj		40dk	
	MH ⁺ : 441,0, 1,85 min, D		MH ⁺ : 534,8, 2,04 min, D		MH ⁺ : 455,0, 1,95 min, D
40do		40dm		40dn	
		40dp		40dt	
			MH ⁺ : 416,0, 1,75 min, D		MH ⁺ : 434,0, 1,75 min, D

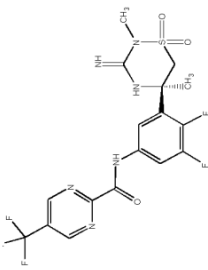
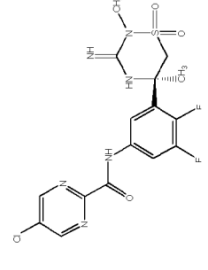
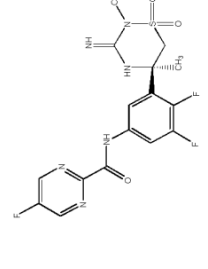
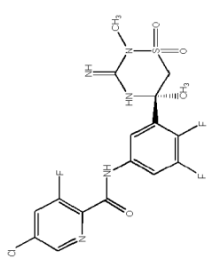
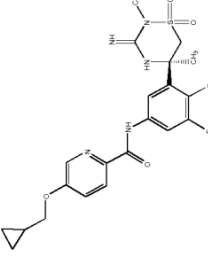
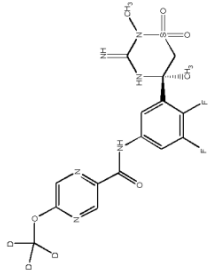
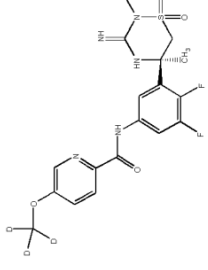
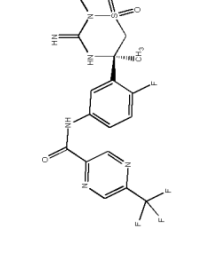
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
	MH ⁺ : 488.0, 1,81 min, D		MH ⁺ : 449.0, 1,93 min, D	MH ⁺ : 478.0, 1,97 min, D	
		40dv		40dw	
			MH ⁺ : 509.0, 2,11 min, D	MH ⁺ : 455.2, 1,90 min, D	
40dx		40dy			MH ⁺ : 478.0, 1,92 min, D
	MH ⁺ : 456.2, 1,92 min, D		MH ⁺ : 450.2, 1,95 min, D		
40ea		40eb		40ec	
	MH ⁺ : 445.0, 1,87 min, D		MH ⁺ : 425.0, 1,81 min, D	MH ⁺ : 490.0, 1,90 min, D	

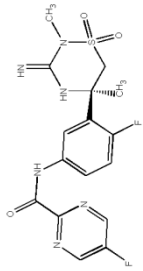
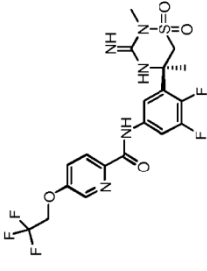
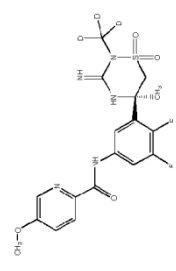
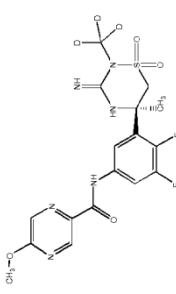
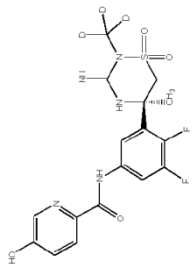
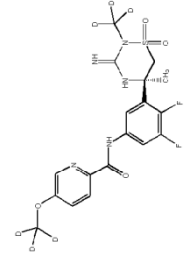
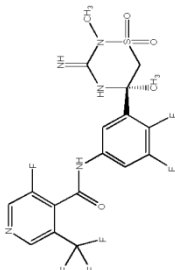
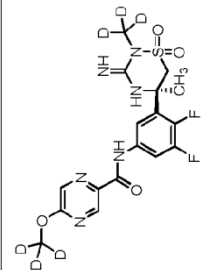
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40ed		40ee		40ef	
	MH ⁺ : 445.0, 1,84 min, D		MH ⁺ : 396.2, 1,67 min, D		MH ⁺ : 488.8, 1,80 min, D
40eg		40eh		40ei	
	MH ⁺ : 441.0, 1,84 min, D		MH ⁺ : 455.0, 1,91 min, D		MH ⁺ : 411.0, 1,76 min, D
40ej		40ek		40el	
	MH ⁺ : 479.0, 1,95 min, D		MH ⁺ : 422.0, 1,71 min, D		MH ⁺ : 440.0, 1,88 min, D

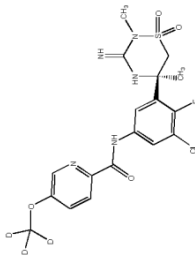
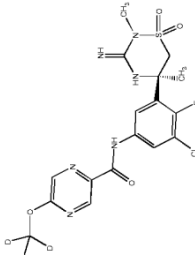
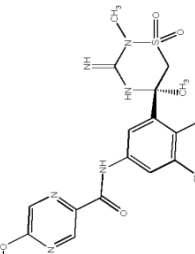
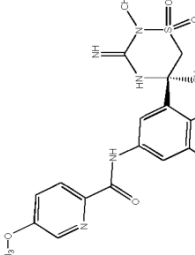
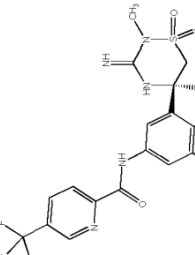
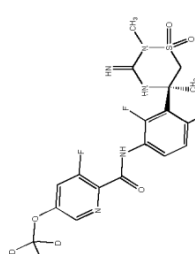
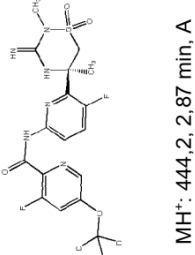
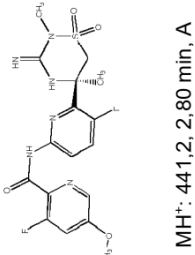
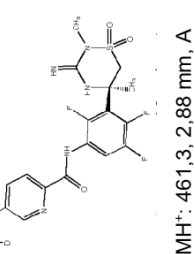
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40em		40en		40eo	
	MH ⁺ : 422.0, 1.71 min, D		MH ⁺ : 445.0, 1.79 min, D		MH ⁺ : 429.0, 1.73 min, D
40ep		40eq			
	MH ⁺ : 462.0, 1.90 min, D		MH ⁺ : 480.0, 1.98 min, D		
40es		40et		40eu	
	MH ⁺ : 444.2, 1.84 min, D		MH ⁺ : 443.0, 1.88 min, D		MH ⁺ : 461.2, 1.83 min, D

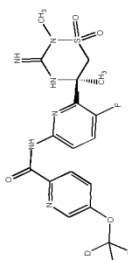
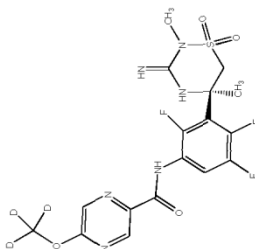
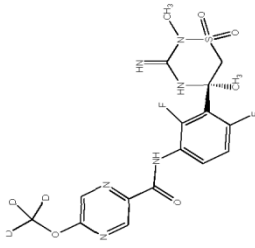
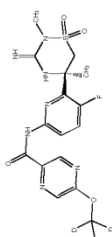
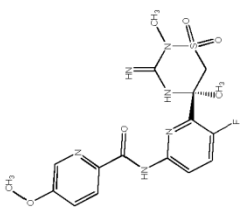
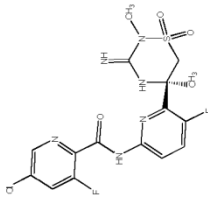
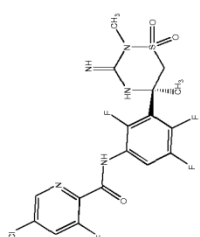
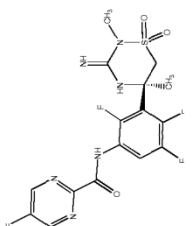
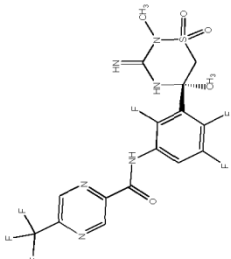
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40ev		MH ⁺ : 411,2, 1,61 min, D	40ew		MH ⁺ : 508,0, 1,99 min, D
40ez		MH ⁺ : 443,0, 1,85 min, D	40fa		MH ⁺ : 444,0, 1,84 min, D
40fc		MH ⁺ : 429,0, 1,75 min, D	40fd		MH ⁺ : 446,0, 1,84 min, D
40ex		MH ⁺ : 496,0, 1,88 min, D	40fb		MH ⁺ : 447,0, 1,83 min, D

(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40ff		40fg		40fh	
40fi		40fj		40fk	
40fi		40fm		40fn	

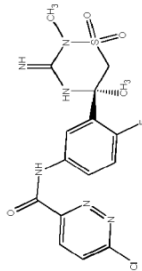
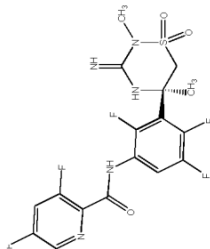
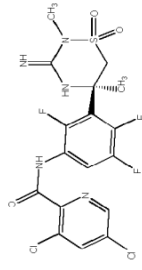
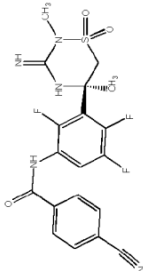
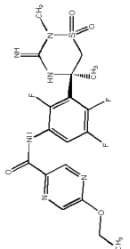
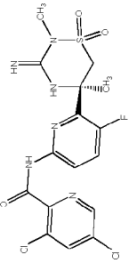
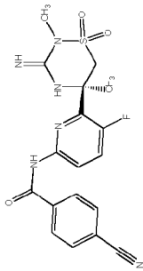
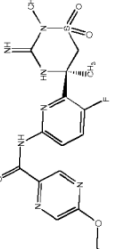
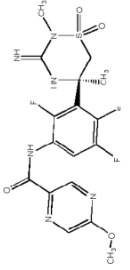
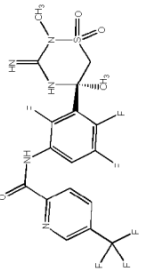
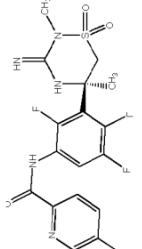
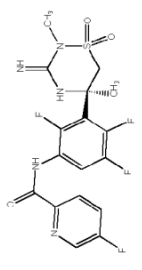
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)								
<div><div>40fo</div><div></div><div>MH⁺: 426.2, 2.68 min, A</div></div>	<div><div>40fp</div><div></div><div>MH⁺: 462.3, 3.09 min, A</div></div>	<div><div>40fq</div><div></div><div>MH⁺: 444.2, 2.82 min, A</div></div>	<div><div>40fr</div><div></div><div>MH⁺: 427.2, 2.85 min, A</div></div>	<div><div>40fs</div><div></div><div>MH⁺: 423.2, 2.46 min, A</div></div>	<div><div>40ft</div><div></div><div>MH⁺: 445.2, 3.04 min, A</div></div>	<div><div>40fu</div><div></div></div>	<div><div>40fv</div><div></div></div>	<div><div>40fw</div><div></div></div>

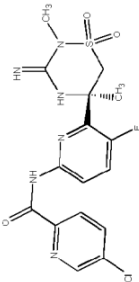
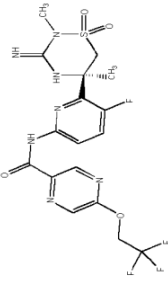
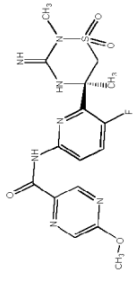
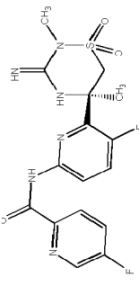
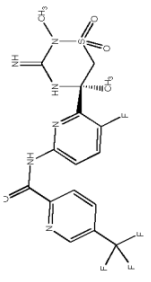
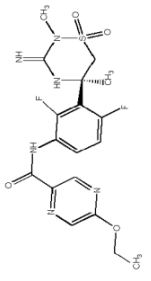
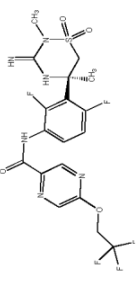
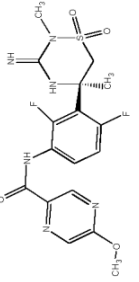
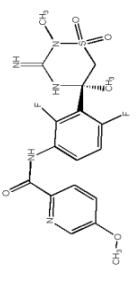
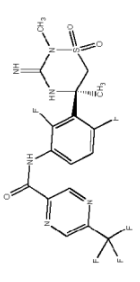
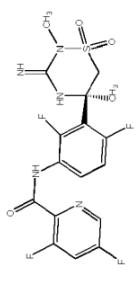
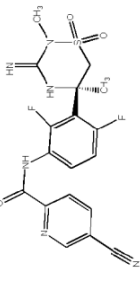
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
	MH ⁺ : 480,3, 2,68 min, A		MH ⁺ : 447,2, 2,04 min, A	MH ⁺ : 497,3, 2,84 min, A	
40fx		40fy		40fz	
	MH ⁺ : 464,3, 2,90 min, A		MH ⁺ : 479,3, 2,70 min, A	MH ⁺ : 462,3, 2,68 min, A	
40ga		40gb		40gc	
	MH ⁺ : 459,3, 2,67 min, A		MH ⁺ : 498,3, 3,83 min, A	MH ⁺ : 494,3, 3,46 min, A	
40gd		40ge		40gf	
	MH ⁺ : 527,3, 3,75 min, A		MH ⁺ : 458,3, 3,23 min, A	MH ⁺ : 429,2, 2,51 min, A	

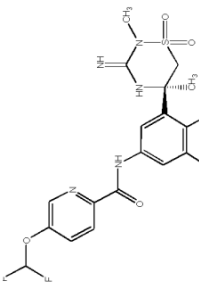
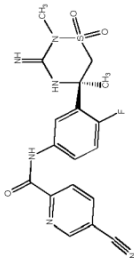
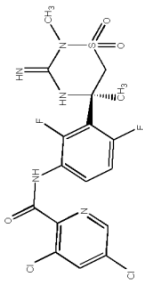
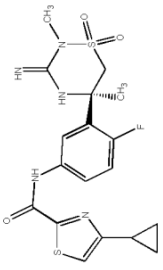
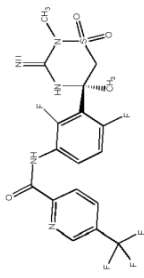
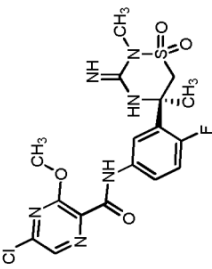
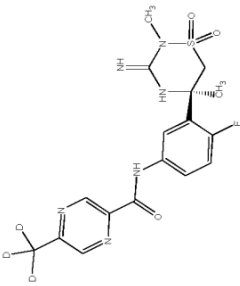
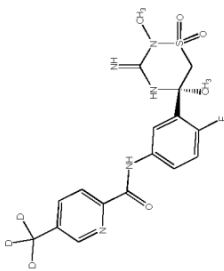
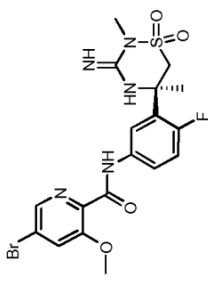
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40gg		40gh		40gi	
	MH ⁺ : 427.3, 1,71 min, D		MH ⁺ : 464.3, 2,68 min, A		MH ⁺ : 496.3, 3,04 min, A
40gj		40gk		40gl	
	MH ⁺ : 452.2, 2,99 min, A		MH ⁺ : 473.3, 3,42 min, A		MH ⁺ : 461.3, 3,21 min, A
40gm		40gn		40go	
	MH ⁺ : 417.2, 2,48 min, A		MH ⁺ : 438.2, 2,64 min, A		MH ⁺ : 459.3, 2,58 min, A
40gp		40gq		40gr	
	MH ⁺ : 496.3, 2,96 min, A		MH ⁺ : 462.3, 2,79 min, A		MH ⁺ : 446.2, 2,60 min, A

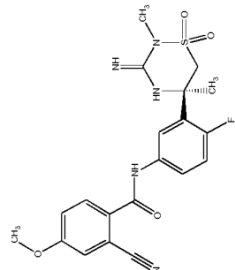
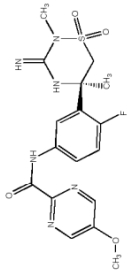
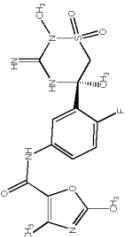
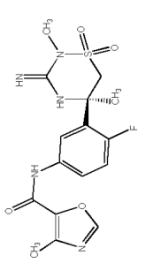
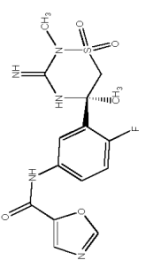
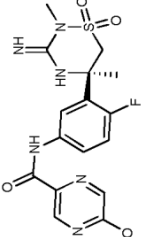
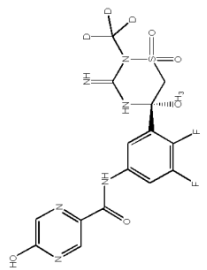
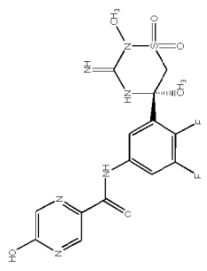
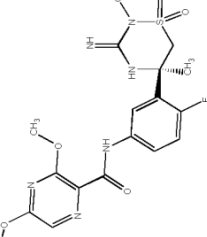
(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)				
40gs		40gt		
	MH ⁺ : 427.2, 2.74 min, A		MH ⁺ : 492.3, 2.99 min, A	MH ⁺ : 424.2, 2.92 min, A
40gv		40gw		
	MH ⁺ : 411.2, 2.89 min, A		MH ⁺ : 461.3, 3.40 min, A	MH ⁺ : 455.3, 2.61 min, A
40hd		40hi		
	MH ⁺ : 509.3, 2.86 min, A		MH ⁺ : 441.2, 2.88 min, A	MH ⁺ : 440, 2.07 min, D
40hk		40hl		
	MH ⁺ : 478.3, 2.72 min, A		MH ⁺ : 446.2, 2.33 min, A	MH ⁺ : 435.2, 2.39 min, A

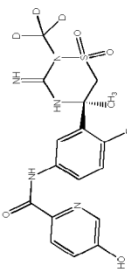
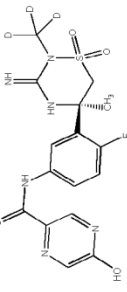
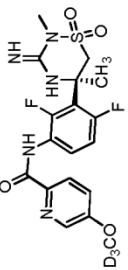
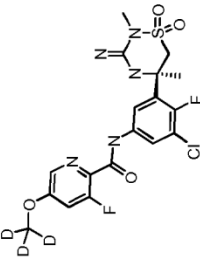
(continuación)

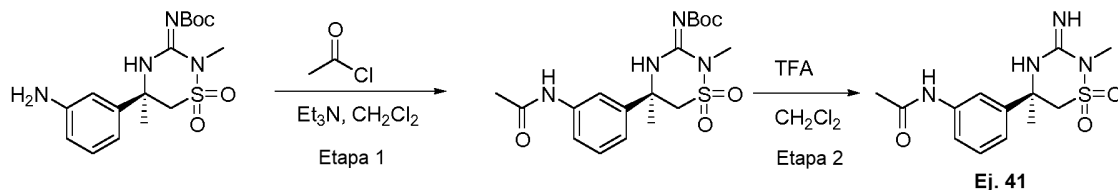
Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40hn		40ho		40hp	
MH ⁺ : 476,0, 1,92 min, D			MH ⁺ : 417,2, 1,73 min, D		MH ⁺ : 478,3, 2,68 min, A
40hq		40hr		40hs	
MH ⁺ : 438,0, 1,89 min, D			MH ⁺ : 478,3, 1,99 min, A		MH ⁺ : 457,0, 1,79 min, D
40ht		40hu		40hv	
MH ⁺ : 410,0, 1,71 min, D			MH ⁺ : 409,2, 1,79 min, D		MH ⁺ : 500,0, 1,81 min, D

(continuación)

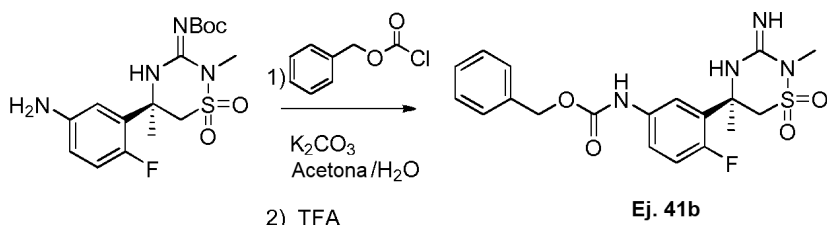
Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
40hw		40hx		40hy	
40hz		40ia		40ib^a	
40ic^a		40id^a		40ie	

(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)				
40if				40ih^a  MH ⁺ : 411,0, 1,83 min, D
40ii			40ij 	
				MH ⁺ : 412,0, 1,72 min, D
^a Las hidroxipirazina amidas se formaron usando el ácido ciclopropilmetiléter pirazina (Entrada 5, Tabla IVb) en lugar del ácido 1,3-oxazol-4-carboxílico en la Etapa 1 del Esquema 11b.				

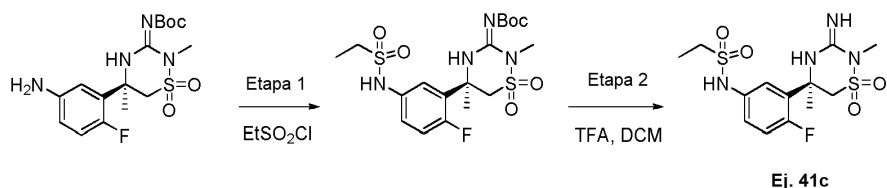
Esquema 12: (ilustrativo)

- 5 **Etapa 1:** A una solución de la anilina de la Tabla IV, entrada 1 (80 mg) y Et₃N (50 µl) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió cloruro de acetilo (1,2 equiv.). La solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂: del 0 al 60 % de EtOAc en hex).
- 10 **Etapa 2:** El **Ejemplo 41** se preparó como la sal de TFA del producto de la Etapa 1 usando un método similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. Datos de LCMS: (método D): t_R = 0,91 min, m/e = 311 (M+H).

Esquema 12b: (ilustrativo)

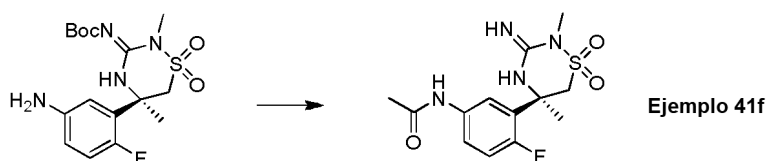
- 15 A una mezcla de la anilina del Esquema 10 (50 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmol) en 1:1 de acetona:agua (4 ml) se añadió cloroformato de bencilo (0,028 ml, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂: gradiente en elución de 100:0 a 70:30 de hexanos:EtOAc) para proporcionar el carbamato.
- 20 El **Ejemplo 41b** se preparó en forma de su sal de TFA a partir del carbamato anterior usando un método similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,88 min, m/e = 421,0 (M+H).

25 El **Ejemplo 41b** se preparó en forma de su sal de TFA a partir del carbamato anterior usando un método similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,88 min, m/e = 421,0 (M+H).

Esquema 12c:

- 30 **Etapa 1:** A una mezcla de la anilina (200 mg, 0,517 mmol, Esquema 10) y DIEA (0,36 ml, 2,07 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a TA se añadió gota a gota cloruro de etilsulfonilo (0,074 ml, 0,775 mmol). Después de 18 h, la reacción se inactivó con HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida.
- 35 **Etapa 2:** El **Ejemplo 41c** se preparó a partir del material anterior usando un método similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. Después de la desprotección, el residuo en bruto se purificó por cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ejemplo 41c** en forma de su sal de TFA. LCMS (condiciones D): t_R = 1,64 min, m/e = 379,0 (M+H).

Esquema 12d: (ilustrativo)

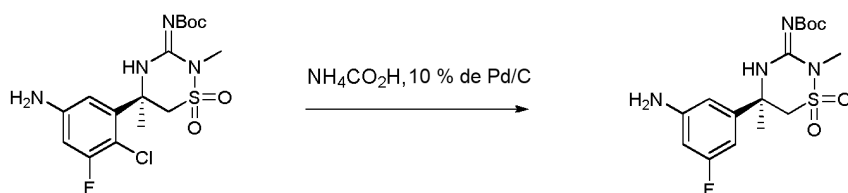


A la anilina (Esquema 10, 70 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de DCM se añadió anhídrido acético (19 μ l, 0,2 mmol) y trietilamina (29 μ l, 0,2 mmol). Se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente, a continuación, se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de EtOAc/hexanos durante 30 minutos) para proporcionar un producto de metil amida. Este material se agitó en 2 ml de TFA del 20 % de TFA/DCM durante 1 hora y, a continuación, se concentró al vacío para proporcionar el **Ejemplo 41f** en forma de una sal de trifluoroacetato (0,041 g, 69 %). Datos de LCMS: (método A): $t_R = 2,96$ min, $m/e = 379,2$ (M+H).

Tabla VI: los siguientes ejemplos se prepararon usando un método similar al descrito en el Esquema 12 usando los cloruros de ácido y las aril aminas apropiadas.

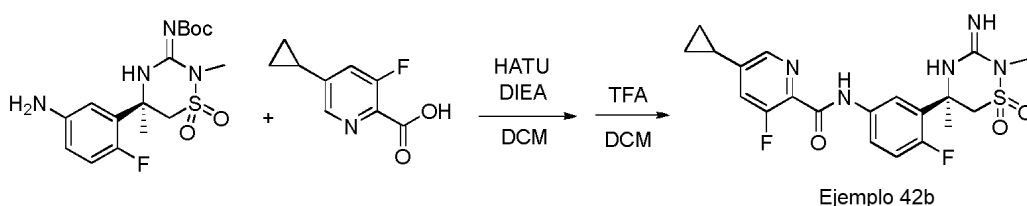
Ejemplos	
(datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH^+ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)	

Esquema 12e:



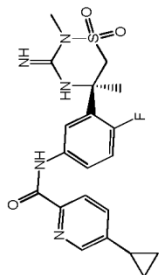
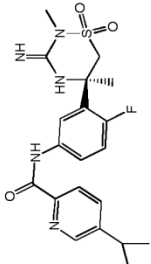
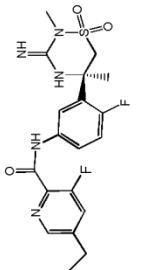
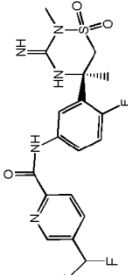
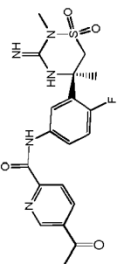
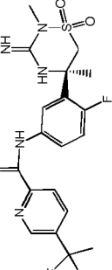
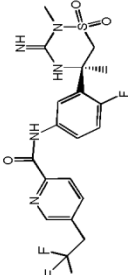
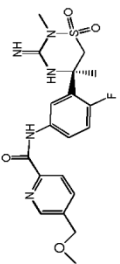
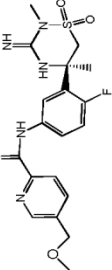
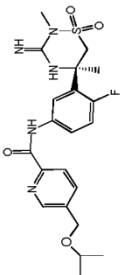
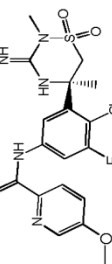
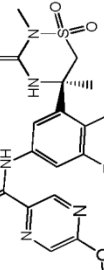
Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro anilina (252 mg, 0,60 mmol), formiato de amonio (5,0 g, 79 mmol) en 25 ml de isopropanol se calentó a 70 °C durante una noche. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-30 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el producto 3-fluoroanilina (150 mg).

Esquema 12f:

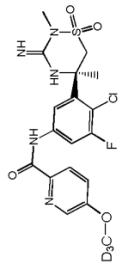
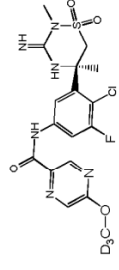
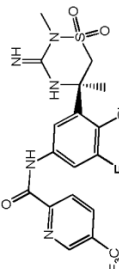
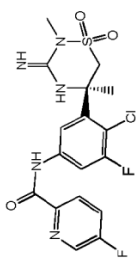
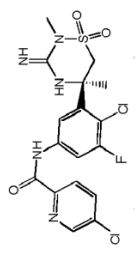
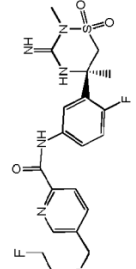
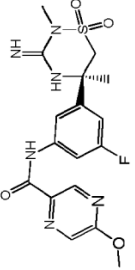
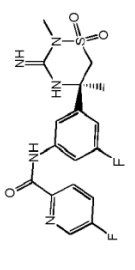


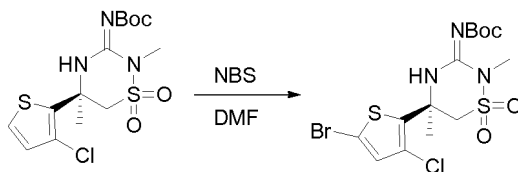
Una mezcla de anilina (96 mg, 0,25 mmol, Esquema 10), el ácido (Esquema 11x, 81 mg, 0,45 mmol), HATU (230 mg, 0,60 mmol) y DIEA (0,36 ml, 2,0 mmol) en 5 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 5 %, NaHCO_3 sat. y salmuera. Después del secado (MgSO_4) y la concentración, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-25 % de EtOAc/Hex). El producto resultante se disolvió en 6 ml del 25 % de TFA/DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración y el secado al vacío proporcionaron el **Ejemplo 42b** (143 mg) en forma de una sal de TFA. LCMS (condiciones D): $t_R = 1,91$ min, $m/e = 450,2$ (M+H).

Tabla VIb: los siguientes ejemplos se prepararon a partir de la anilina y el ácido carboxílico correspondientes usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 12f.

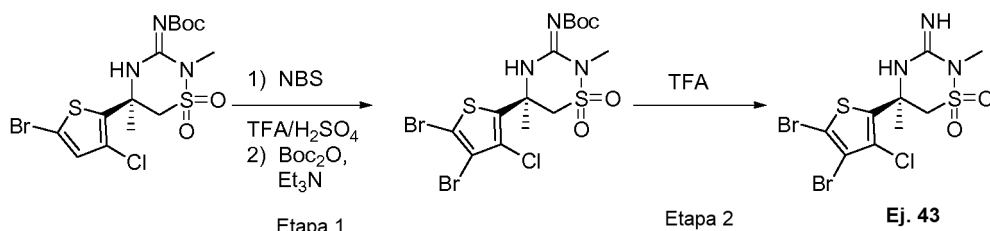
Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
42c		42d		42e	
42f		42g		42h	
42i		42j		42k	
42l		42m		42n	

(continuación)

Ejemplos (datos de LCMS enumerados con cada compuesto: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)					
42o	 MH ⁺ : 459,0, 0,84 min, E	42p	 MH ⁺ : 460,0, 0,84 min, E	42q	 MH ⁺ : 493,9, 0,88 min, E
42r	 MH ⁺ : 444,0, 0,82 min, E	42s	 MH ⁺ : 459,9, 0,88 min, E	42t	 MH ⁺ : 468,0, 0,79 min, E
42u	 MH ⁺ : 432,0, 0,78 min, E	42v	 MH ⁺ : 410,0, 0,79 min, E		

Esquema 13: (ilustrativo)

- 5 A una solución del tiofeno de la Tabla IIb, Entrada 3 (2,2 g, 5,6 mmol) en DMF en un matraz de fondo redondo envuelto en papel de aluminio en una atmósfera de N_2 se añadió NBS (2,7 g, 15 mmol). La solución resultante se calentó a $50^\circ C$ con agitación durante 8 horas. La solución se enfrió a TA. A la solución se añadió una solución acuosa de $NaHCO_3$ y $Na_2S_2O_5$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3(ac.)$ sat. (2 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : elución en gradiente de 100:0 a 83:17 de hexanos:EtOAc) para proporcionar el bromotiofeno (1,7 g, 63 % de rendimiento).

Esquema 14: (ilustrativo)

15

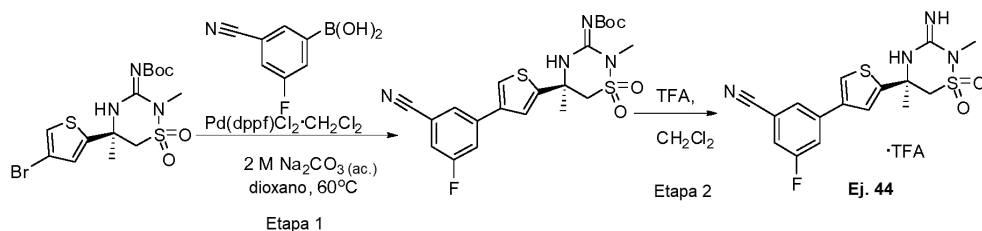
- Etap 1:** A una solución del tiofeno del Esquema 13 (100 mg, 0,21 mmol) en TFA (aprox. 2 ml) se añadió NBS (94 mg, 0,53 mmol) y H_2SO_4 (4 gotas). La solución se dejó agitar a TA durante 30 min. Después de ese tiempo, se añadió NBS adicional (80 mg) y la solución se agitó durante un periodo adicional de 30 min. A continuación, la mezcla se inactivó con $NaHCO_3(ac.)$ sat. y $Na_2S_2O_5(s)$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3(ac.)$ sat. (2 x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se suspendió en CH_2Cl_2 . A esta mezcla se añadió di-*terc*-butildicarbonato (96 mg, 0,21 mmol) y Et_3N (25 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. A continuación, la solución se concentró y el residuo en bruto se purificó mediante TLC prep. (SiO_2 : 3:1 de hexanos:EtOAc) para proporcionar el dibromotiofeno (49 mg).

25

Etap 2: El **Ejemplo 43** se preparó usando un método similar al descrito en la Etapa 2 del Esquema 11b. LCMS (condiciones A): $t_R = 3,07$ min, $m/e = 452,2$ (M+H).

Esquema 15: (ilustrativo)

30

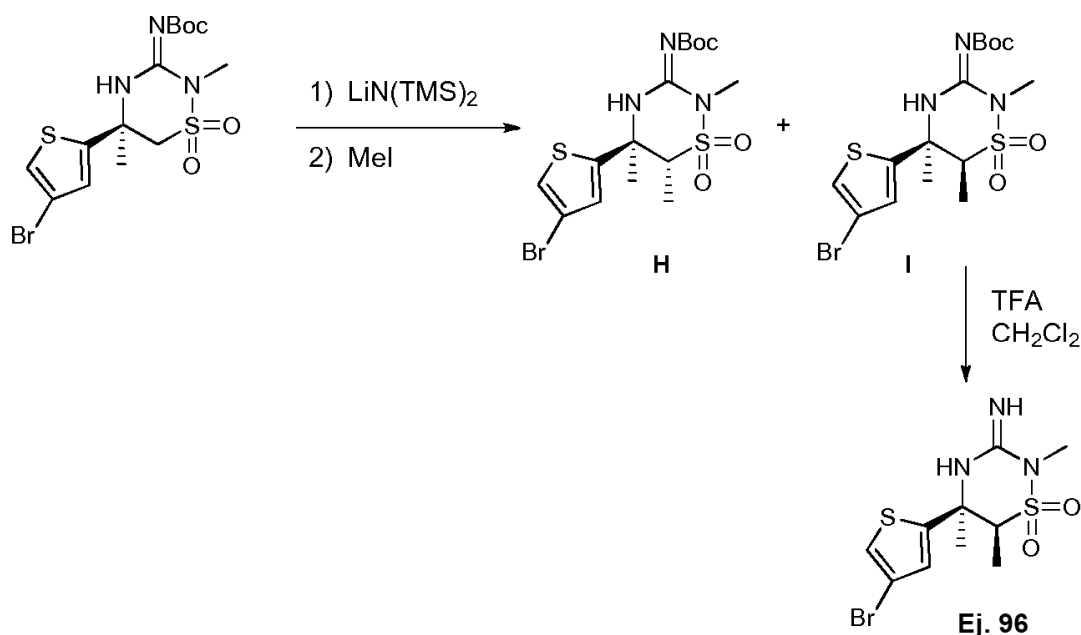


- Etap 1:** A un vial de microondas que contenía el bromuro de tiofeno (Esquema 3) (149 mg, 0,34 mmol) se añadieron ácido 3-ciano-5-fluorofenil borónico (146 mg, 0,88 mmol), $Na_2CO_3(ac.)$ 2 M (0,31 ml) y dioxano (2,5 ml). La mezcla se desgasificó por burbujeo de N_2 a través de la misma durante 5 min. A esta mezcla se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con CH_2Cl_2 (60 mg, 0,074 mmol). El vial se tapó y la atmósfera se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a $60^\circ C$ con agitación durante 2 horas. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 : hexanos:EtOAc 3:1) para proporcionar el compuesto de biarilo (105 mg).

40

- Etap 2:** A una solución el compuesto de biarilo de la Etapa 1 en CH_2Cl_2 (1,0 ml) se añadió TFA (1,0 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1,5 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el **Ejemplo 44** en forma de la sal trifluoroacetato. Datos de LCMS: (método A): $t_R = 2,96$ min, $m/e = 379,2$ (M+H).

45

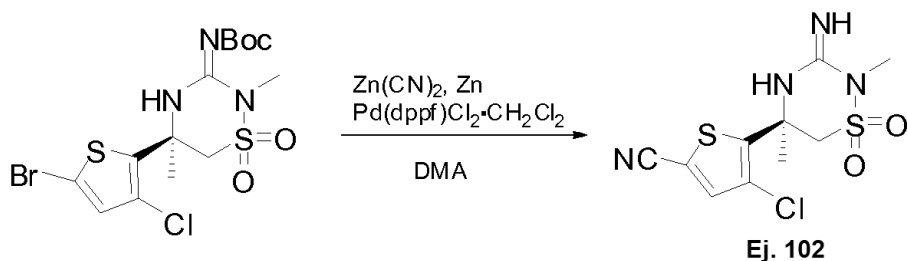
Esquema 16 (ilustrativo)

5

Etapa 1: A una solución del tiofeno (Esquema 3) (238 mg, 0,54 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) a -78°C se añadió una solución de LHMDS (1,0 M en THF, 1,63 ml). La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. A esta solución se añadió yoduro de metilo (0,086 ml, 1,36 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante un periodo adicional de 1,25 horas. Después de ese tiempo, se añadió agua y la mezcla se dejó calentar a TA. A continuación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : gradiente en elución de 100:0 a 80:20 de hexanos:EtOAc) para proporcionar el isómero *trans* H de elución más rápida (20 mg, 8,1 %) y el isómero *cis* I de elución más lenta (168 mg, 68 %). **Etapa 2:** A una solución de I (16 mg, 0,035 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1,5 horas. La solución se concentró para proporcionar el **Ejemplo 96** (15 mg) en forma de la sal de trifluoroacetato. Datos de LCMS: (método A): $t_R = 2,79$ min, $m/e = 354,2$ (M+H).

10

15

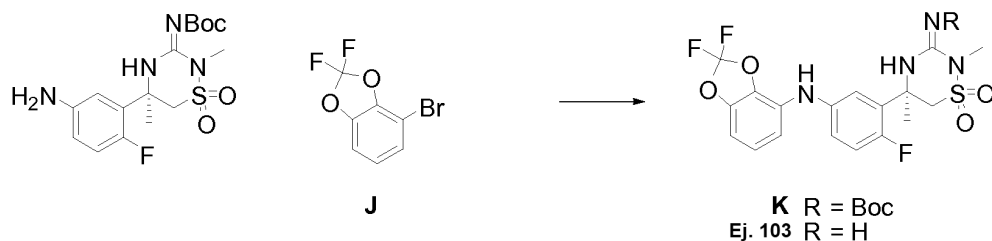
Esquema 17: (ilustrativo)

20

Un vial de microondas cerrado herméticamente que contenía una suspensión de tiofeno del Esquema 13 (74 mg, 0,16 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (19 mg, 0,023 mmol), zinc (8,2 mg, 0,12 mmol), cianuro de zinc (11 mg, 0,094 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,0 ml) se desgasificó por burbujeo de N_2 a través de la mezcla durante 5 min. A continuación, la mezcla se calentó a 85°C con agitación durante 2 horas. La mezcla se enfrió a TA y se diluyó con Et_2O . La fase orgánica se lavó con agua (2 x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por TLC preparativa (SiO_2 : 95:5 de CH_2Cl_2 :MeOH) para proporcionar el **Ejemplo 102** (15 mg). Datos de LCMS: (método A): $t_R = 2,22$ min, $m/e = 319,2$ (M+H).

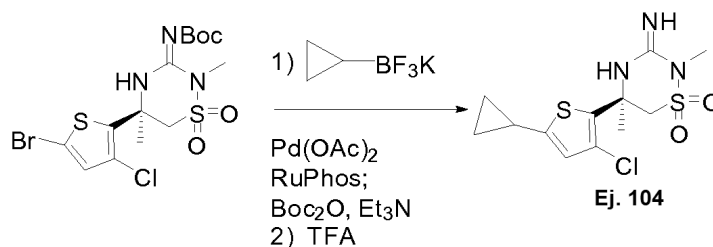
25

30 **Esquema 18:**



Un recipiente de microondas de 20 ml se secó por contacto con la llama y se enfrió al vacío, a continuación, se rellenoó con N₂, seguido de dos ciclos de vacío/relleno de N₂. La anilina (Esquema 10) (55 mg, 142 μmol), Pd₂dba₃-CHCl₃ (17 mg, 19 μmol), di-*tert*-butilfosfinil-2-bifenilo (15 mg, 50 μmol), *tert*-butóxido de sodio (31 mg, 322 μmol) y 4-bromo-2,2-difluorobenzodioxol **J** (48 mg, 202 μmol) se suspendieron en tolueno anhidro (2 ml), el vial de microondas se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite a 65 °C precalentado. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando el 0→20 % de EtOAc/hexanos como eluyente para dar el producto intermedio **K** en forma de una película (39 mg). Este producto intermedio se desprotegió con TFA (2 ml) en CH₂Cl₂ (3 ml) a TA, a continuación, se diluyó con tolueno (5 ml), se concentró a presión reducida y se sometió a RP-HPLC (C18, 30 ml/min, 10 %-100 % de MeCN/H₂O) con el 0,1 % de TFA) para dar el **Ejemplo 103** con un rendimiento del 32 % (24,9 mg, sal de TFA). LCMS (condiciones C): t_R = 3,44 min, m/e = 443,2 (M+H).

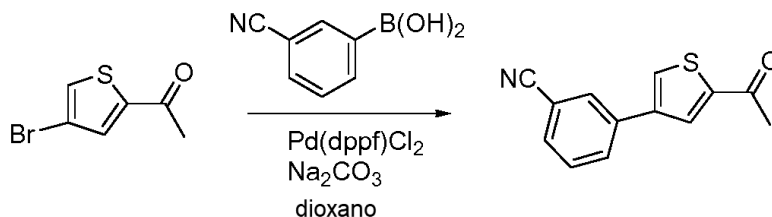
Esquema 19: (ilustrativo)



Etapa 1: A un vial de microondas que contenía 3 ml de tolueno/agua (3:1) se añadió el bromotiofeno del Esquema 13 (50 mg, 0,11 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (21 mg, 0,04 mmol), trifluoroborato de ciclopropilo de potasio (17 mg, 0,12 mmol) y Cs₂CO₃ (108 mg, 0,33 mmol). El vial se cerró herméticamente y el vial se purgó con N₂. A continuación, la mezcla se calentó a 70 °C durante 12 horas. Se añadieron Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (21 mg, 0,04 mmol), trifluoroborato de ciclopropilo de potasio (17 mg, 0,12 mmol) adicionales y la mezcla se calentó en una atmósfera de N₂ a 70 °C durante un periodo adicional de 12 horas. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase acuosa se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. A continuación, la mezcla en bruto se disolvió en CH₂Cl₂. A esta solución se añadió Boc₂O (24 mg, 0,11 mmol) y Et₃N (13 mg, 0,13 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche a TA. La solución se concentró y el producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂; 70:30 de hexanos:EtOAc).

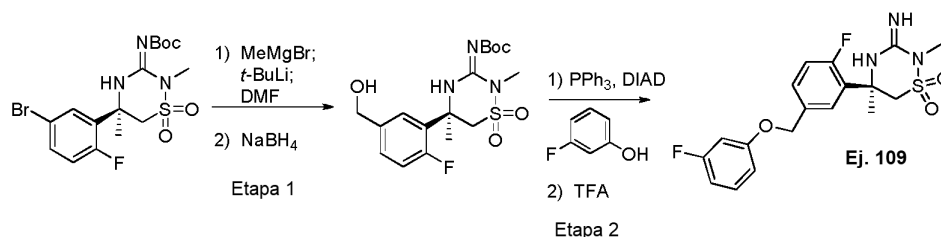
Etapa 2: El **Ejemplo 104** se preparó a partir del material anterior usando un método similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. Datos de LCMS: (método A): t_R = 2,85 min, m/e = 334,2 (M+H).

Esquema 20:



La biaril cetona se formó usando un método similar al descrito en el Esquema 15, Etapa 1.

Esquema 21: (ilustrativo)



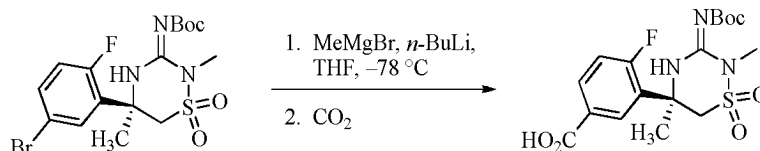
Etapa 1: A una solución del bromuro (Tabla IIb, entrada 14) (500 mg, 1,11 mmol) en THF (7 ml) a -20°C se añadió una solución de MeMgBr (3 M en Et_2O , 0,48 ml, 1,4 mmol). La solución se agitó durante 30 min a -20°C . A continuación, la solución se enfrió a -78°C . A la solución se añadió *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 1,6 ml, 2,8 mmol). La solución se agitó durante 2 h a -78°C . A la solución se añadió DMF (0,13 ml, 1,7 mmol). La solución se dejó calentar lentamente a TA durante 2,5 horas. A continuación, a la solución se añadió NH_4Cl (ac.) sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : 3:1 de heptano:EtOAc) para proporcionar el aldehído (237 mg, 54 %).

A una solución del aldehído (1,04 g, 2,60 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió en porciones durante 3 min NaBH_4 (197 mg, 5,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min. A continuación, a la solución se añadió NH_4Cl (ac.) sat. (30 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 : 1:1 de heptano:EtOAc) para proporcionar el alcohol (949 mg, 91 %).

Etapa 2: A una solución del alcohol de la Etapa 1 (105 mg, 0,26 mmol) y trifenilfosfina (102 mg, 0,39 mmol) en THF (3 ml) se añadió 3-fluorofenol (0,030 ml, 0,33 mmol). A esta solución se añadió DIAD gota a gota (0,075 ml, 0,39 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 horas. La reacción se cargó en una columna ultrarrápida de SiO_2 y se purificó (elución en gradiente de 100:0 a 0:100 de heptano:EtOAc) para proporcionar el éter (73 mg, 56 %).

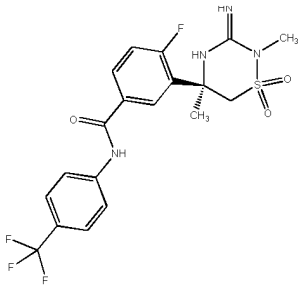
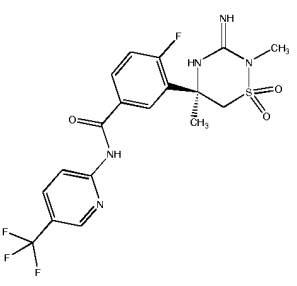
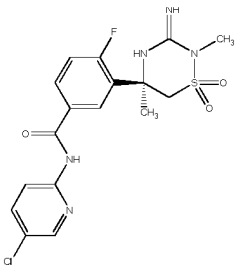
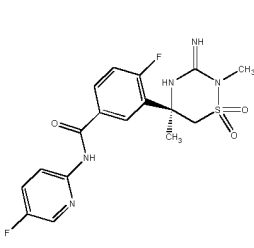
El **Ej. 109** se preparó a partir del material anterior usando un método similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. LCMS (condiciones B): $t_R = 2,10$ min, $m/e = 396,0$ (M+H).

Esquema 22: (ilustrativo)

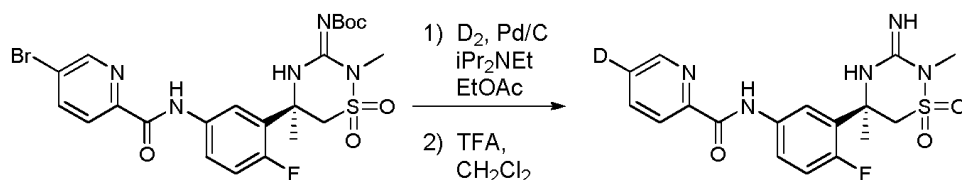


A una solución agitada del bromuro (Tabla IIb, entrada 14, 2,55 g, 5,66 mmol) en THF anhidro (45 ml) se añadió una solución de MeMgBr (3 M en Et_2O , 2,4 ml, 7,20 mmol) a -78°C en nitrógeno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Después de ese tiempo, una solución de solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 5,1 ml, 12,8 mmol) se añadió gota a gota durante 5 min. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 50 min a -78°C y se retiró el baño de enfriamiento. Se burbujeó gas de CO_2 en la mezcla de reacción durante 50 min. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y ácido clorhídrico 1 N (ac.) (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 10 % de metanol/cloruro de metileno) para proporcionar el ácido carboxílico (1,49 g, 53 %).

Tabla XIII: los siguientes ejemplos se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 11b usando el ácido del Esquema 22 y la aril amina apropiada. Las relaciones molares usadas para el ácido, la amina y BOPCI fueron 1:1,3:1,5, respectivamente.

Ejemplos (Datos de LCMS: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)			
116		117	
	MH ⁺ : 459,0, 2,35 min, B		MH ⁺ : 460,1, 2,02 min, B
118		119	
	MH ⁺ : 426,1, 1,86 min, B		MH ⁺ : 410,1, 1,74 min, B

Esquema 23:



Ej. 120

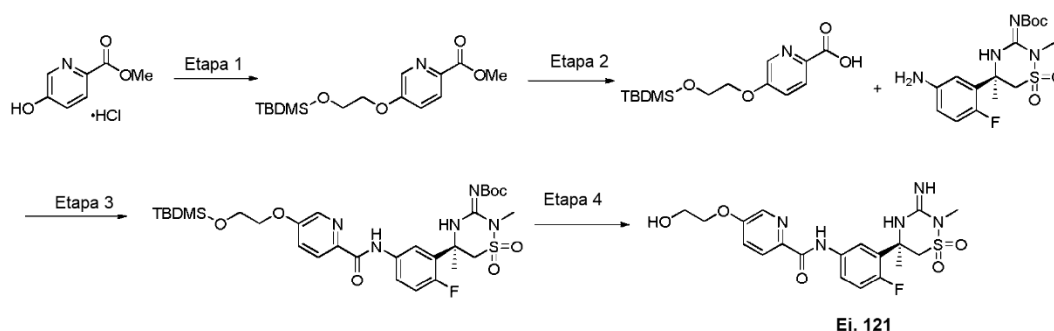
5

A un matraz cerrado herméticamente de fondo redondo que contenía una solución del bromuro (Tabla V: producto intermedio de Boc del Ej. 29) (48 mg, 0,084 mmol) en EtOAc (4 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió iPr₂NEt (22 µl, 0,13 mmol) y el 10 % de Pd/C, tipo Degussa (9,0 mg, 0,0042 mmol). El matraz se evacuó y se rellenoó con D₂ (3 x). La mezcla se agitó en una atmósfera de D₂ durante 4,5 horas. La mezcla se purgó con N₂, se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ (ac.) sat. 1/2. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el deuterado (38 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

15 El **Ejemplo 120** se preparó en forma de su sal de TFA a partir del material anterior usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,76 min, m/e = 393,0 (M+H).

Esquema 24:



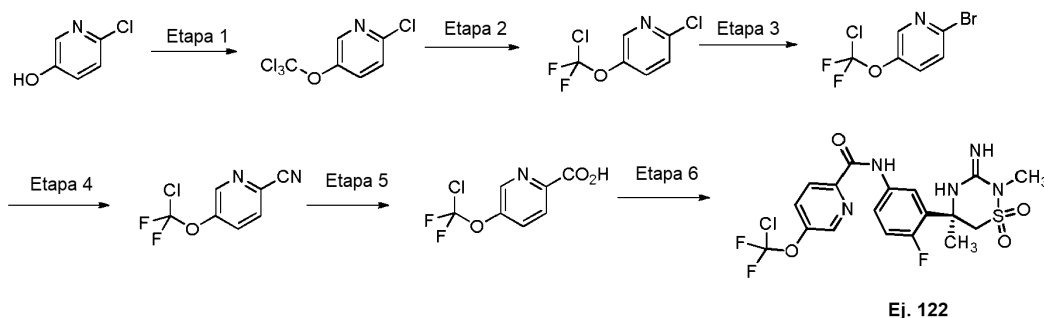
Etapa 1: Al clorhidrato de 5-hidroxipicolinato de metilo preparado en el Esquema 11h (0,40 g, 2,1 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonato de potasio (0,88 g, 6,3 mmol) y (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (0,68 ml, 3,2 mmol). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 18 h. Se añadió otro equivalente de (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano y la reacción se agitó durante un periodo adicional de 1,5 h a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hex) durante 30 minutos para proporcionar el producto (0,31 g, 47 %).

Etapa 2: Al compuesto preparado en la Etapa 1 (0,31 g, 1,0 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió LiOH 2 N (1,5 ml, 3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El pH de la reacción se ajustó a pH~4 usando ácido cítrico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido carboxílico (0,18 g, 60 %).

Etapa 3: A la anilina preparada en el Esquema 10 (0,15 g, 0,39 mmol) en piridina (1,5 ml) se añadió el ácido carboxílico preparado en la Etapa 2 (0,17 g, 0,58 mmol), seguido de BOP Cl (0,23 g, 0,89 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. A continuación, la reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el producto de amida (0,14 g, 54 %).

Etapa 4: Al producto de la Etapa 3 (0,20 g, 0,30 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 0,33 ml, 0,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-70 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el alcohol (0,14 g, 85 %). A ese producto (0,14 g, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. A continuación, la reacción se agitó durante 1 h con metanol (1 ml) y NH₃/MeOH 7 N (0,5 ml). A continuación, la reacción se concentró al vacío y se recogió en EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el **Ejemplo 121** (0,10 g, 88 %). Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,68 min, m/e = 452,0 (M+H).

Esquema 25



Etapa 1: A la 2-cloro-5-hidroxipiridina (10 g, 80 mmol) en NaOH_(ac.) 1,5 M (67 ml) a 0 °C se añadió tiosfogeno (6,0 ml, 79 mmol) en cloroformo (46 ml) gota a gota. Después de la adición, la reacción se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla se extrajo con CHCl₃. Las fases de CHCl₃ combinadas se lavaron con HCl 1 N (ac.) y agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. En esta solución se burbujeó gas de Cl₂ hasta que la reacción se calentó (~1 minuto). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, se burbujeó gas de Cl₂ a través

de la mezcla de nuevo. A continuación, la reacción se agitó durante 18 h. A continuación, se burbujeó gas de nitrógeno a través de la mezcla de reacción para retirar el gas de Cl_2 residual. A continuación, la reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa [C18 (800 g) 5 % (2 volúmenes de columna (CV), 5-100 % (10 CV), 100 (2 CV); 0,1 % de ácido fórmico/agua//0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo] para proporcionar el éter de triclorometilo (4,0 g, 21 %).

Etapla 2: Al trifluoruro de antimonio (4,1 g, 22,7 mmol) y pentacloruro de antimonio (0,22 ml, 1,7 mmol) a 120 °C se añadió éter de triclorometilo preparado en la Etapa 1 (2,8 g, 11,3 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C, se agitó durante 1 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron DCM y NaHCO_3 (ac.) saturado y la fase acuosa se extrajo con DCM. La combinación se lavó con el 20 % de $\text{KF}_{(\text{ac.})}$, agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (2,0 g, 83 %).

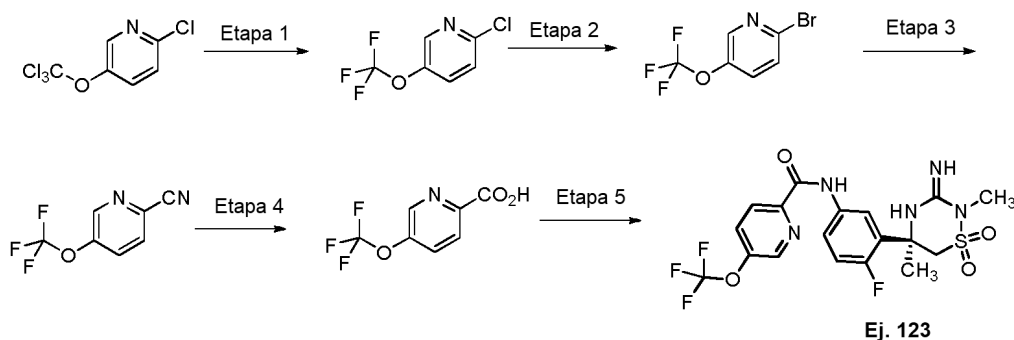
Etapla 3: Al clorodifluorometiléter preparado en la Etapa 2 (2,0 g, 9,3 mmol) en propanonitrilo (11 ml) se añadió bromotrimetilsilano (2,8 ml, 21 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 6,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaHCO_3 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto (2,1 g), que se usó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapla 4: En la bromopiridina preparada en la Etapa 3 (0,33 g, 1,3 mmol) en DMF (2,7 ml) en un vial de reacción de microondas se burbujeó gas de N_2 gas durante 5 minutos. Se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,22 g, 1,9 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,078 g, 0,07 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 minutos. El recipiente de reacción se tapó y calentó a 100 °C, a continuación, se agitó durante 2,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc y, a continuación, la combinación se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con EtOAc. A continuación, el filtrado se extrajo con EtOAc. A continuación, las fases orgánicas se combinaron y lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, a continuación, se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (0-8 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el producto (0,21 g, 81 %).

Etapla 5: Al nitrilo preparado en la Etapa 4 (0,21 g, 1,0 mmol) en etanol (2 ml) se añadió $\text{LiOH}_{(\text{ac.})}$ 2 N (2,7 ml). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró el etanol al vacío. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH~4 usando ácido cítrico acuoso saturado. Se añadió cloruro de sodio sólido y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (0,14 g, 62 %).

Etapla 6: A la anilina preparada en el Esquema 10 (0,20 g, 0,52 mmol) en THF (0,84 ml) a 0 °C se añadió el ácido carboxílico preparado en la Etapa 5 (0,14 g, 0,63 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,6 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosónico al 50 % en acetato de etilo (0,42 ml, 0,71 mmol), respectivamente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y, a continuación, otra hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la reacción y la mezcla se agitó enérgicamente durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar la amida (0,26 g, 84 %). A la amida (0,26 g, 0,44 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0,68 ml, 8,8 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se agitó con NaHCO_3 (ac.) saturado. La mezcla se extrajo con DCM. Las fases de DCM combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el **Ejemplo 122**. Datos de LCMS: (método D): t_R = 2,06 min, m/e = 492 (M+H).

Esquema 26



Etapla 1: Al trifluoruro de antimonio (4,05 g, 23 mmol) y pentacloruro de antimonio (0,22 ml, 1,7 mmol) a 120° C se

añadió el éter de triclorometilo preparado en la Etapa 1 del Esquema 25 (2,80 g, 11 mmol). La reacción se calentó a 165 °C en nitrógeno y se agitó durante 14 h y, a continuación, se calentó a 175 °C y se agitó durante un periodo adicional de 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La masa sólida resultante se agitó enérgicamente con $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado [¡desprendimiento de gas!], y EtOAc. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite lavando con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) (0,90 g, 40 %).

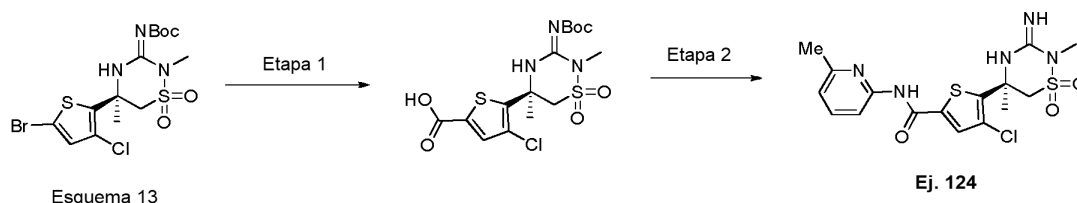
Etapa 2: El trifluorometiléter preparado en la Etapa 1 se convirtió en la bromopiridina de acuerdo con el procedimiento en la Etapa 3 del Esquema 25.

Etapa 3: La bromopiridina preparada en la Etapa 2 se convirtió en la cianopiridina de acuerdo con el procedimiento en la Etapa 4 del Esquema 25.

Etapa 4: La cianopiridina preparada en la Etapa 3 se convirtió en el ácido piridilcarboxílico de acuerdo con el procedimiento en la Etapa 5 del Esquema 25.

Etapa 5: El ácido piridilcarboxílico preparado en la Etapa 4 se convirtió en el **Ej. 123** de acuerdo con los procedimientos en la Etapa 6 del Esquema 25. LCMS (condiciones D): $t_R = 2,04$ min, $m/e = 476,0$ (M+H).

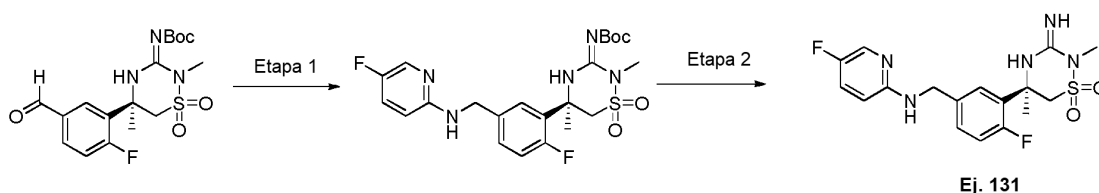
Esquema 27 (ilustrativo)



Etapa 1: Al bromotiofeno preparado en el Esquema 13 (1,34 g, 2,83 mmol) en THF (9,2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 1,18 ml, 3,54 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y, a continuación, se enfrió a -78 °C. Se añadió *n*-butilitio (2,5 M en hexanos, 2,55 ml, 6,38 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y, a continuación, se burbujeó gas de CO_2 a través de la reacción. El baño frío se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, al tiempo que se continuaba burbujeando gas de CO_2 a través de la mezcla. A la mezcla se añadió $\text{HCl}(\text{ac.})$ 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-80 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el ácido carboxílico (0,97 g, 78 %).

Etapa 2: Al ácido carboxílico preparado en la Etapa 1 (0,027 g, 0,06 mmol) en piridina (0,25 ml) se añadió 2-amino-6-metilpiridina (0,013 g, 0,12 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (0,024 g, 0,09 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró al vacío. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC sobre gel de sílice preparativa (1.000 μm de SiO_2 , 30 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto (13 mg, 40 %). A la amida (0,065 g, 0,14 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió TFA (0,2 ml). La reacción se agitó durante 20 h a TA y, a continuación, se concentró al vacío para proporcionar el **Ej. 124** en forma de la sal de TFA. Datos de LCMS: (método D): $t_R = 1,59$ min, $m/e = 428,0$ (M+H).

Esquema 28 (ilustrativo)

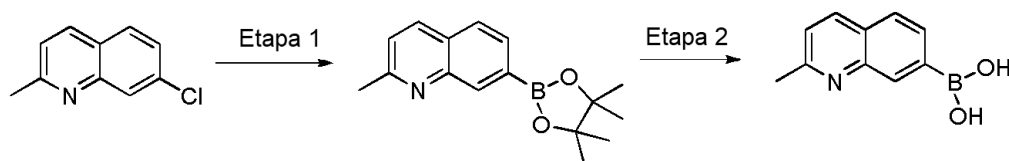


Etapa 1: Al aldehído (producto intermedio del Esquema 21, Etapa 1 antes del tratamiento con NaBH_4) (0,10 g, 0,2 mmol) en metanol (1,5 ml) y piridina (0,5 ml) se añadieron tamices moleculares de 4 Å (100 mg), 2-amino-5-fluoropiridina (0,056 g, 0,5 mmol) y ácido acético (0,02 ml, 0,35 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, Se añadió bicarbonato de sodio saturado (0,5 ml) y la

mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-35 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el producto (0,077 g, 78 %).

- 5 **Etapa 2:** Al material preparado en la Etapa 1 (0,077 g, 0,16 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió TFA (0,24 ml, 3,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado, agua y salmuera. La fase de DCM se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se añadió HCl/éter 2 N en exceso. La mezcla se concentró para proporcionar el **Ej. 131** (57 mg) en forma de la sal de HCl. Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,56 min, m/e = 396,2 (M+H).

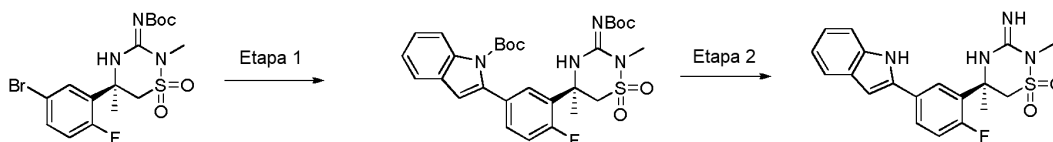
Esquema 29:



- 15 **Etapa 1:** A la 7-cloroquinaldina (1,2 g, 6,5 mmol) en THF (80 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,6 mmol), clorhidrato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (0,17 g, 0,4 mmol) y acetato de potasio (1,6 g, 16 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 10 minutos. Se añadió acetato de paladio (0,044 g, 0,20 mmol) y la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice lavando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el éster borónico (0,97 g, 55 %).

- 20 **Etapa 2:** Al éster borónico preparado en la Etapa 1 (0,78 g, 2,9 mmol) en THF (6 ml) se añadió agua (24 ml) y metaperyodato de sodio (0,93 g, 4,4 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se añadió HCl_(ac.) 3 M (19 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos y, a continuación, se extrajo con EtOAc. A continuación, la fase acuosa se basificó con NaHCO_{3(ac.)} saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el ácido borónico (0,34 g, 63 %).

Esquema 30:

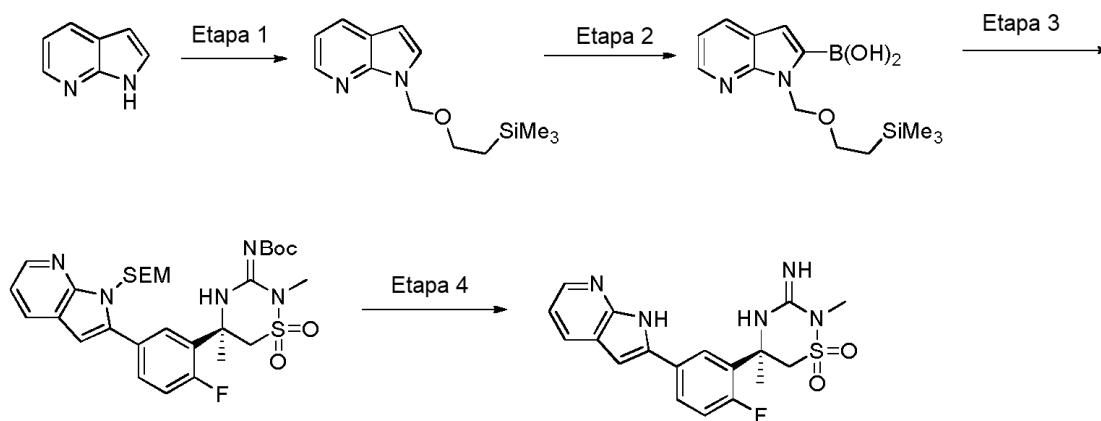


Ej. 132

- 35 **Etapa 1:** Al bromuro (Tabla IIb, entrada 14) (0,15 g, 0,33 mmol) en un vial de reacción de microondas se añadió *t*-butanol (1,5 ml), ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-indol-2-borónico (0,16 g, 0,60 mmol) y carbonato de potasio acuoso (2 M, 0,25 ml, 0,50 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,054 g, 0,066 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 minutos. El recipiente de reacción se tapó, se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el producto de biarilo (0,12 g, 60 %).

- 40 **Etapa 2:** Al producto preparado en la Etapa 1 (0,12 g, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se concentró al vacío para proporcionar el **Ej. 132** en forma de una sal de TFA (0,078 g, 78 %). Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,96 min, m/e = 387,0 (M+H). El residuo se purificó adicionalmente, según fue necesario, por cromatografía en fase inversa [C18, 5 % (2 volúmenes de columna (CV), 5-100 % (10 CV), 100 (2 CV); 0,1 % de ácido fórmico/agua//0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo].

Esquema 31: (ilustrativo)



Ej. 142

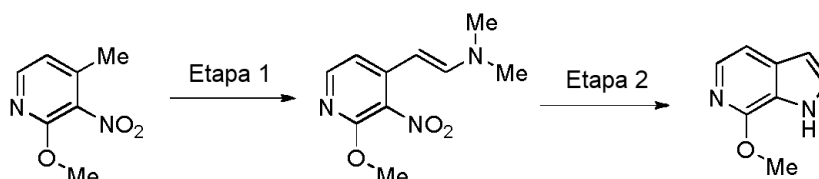
Etapa 1: Al 7-azaindol (1,5 g, 12,7 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,56 g, 14 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió a -40 °C (baño de enfriamiento de EtOAc/CO₂). A continuación, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,5 ml, 14 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el indol protegido con SEM (2,9 g, 91 %).

Etapa 2: Al indol protegido con SEM preparado en la Etapa 1 (0,99 g, 4,0 mmol) en THF (10 ml) a -40 °C se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,9 ml, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h y, a continuación, se añadió borato de triisopropilo (1,2 ml, 5,2 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, al tiempo que se agitaba durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió HCl 1 N (ac.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se ajustó a pH~5 usando NaHCO₃ (ac.) saturado. La mezcla se extrajo con éter. Los extractos de éter combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el ácido borónico de indol (0,20 g, 17 %).

Etapa 3: Al bromuro (Tabla IIb, entrada 14) (0,21 g, 0,46 mmol) en *t*-butanol (3 ml) en un vial de reacción de microondas se añadió el ácido borónico preparado en la Etapa 2 (0,20 g, 0,68 mmol) y K₂CO_{3(ac.)} 2 M (0,34 ml, 0,68 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 10 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,075 g, 0,092 mmol) y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se filtró (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc/hex durante 30 minutos) para proporcionar el producto de acoplamiento (0,21 g, 74 %).

Etapa 4: Al producto de acoplamiento preparado en la Etapa 3 (0,086 g, 0,14 mmol) se añadió HCl 4 M en etanol (6 ml). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 20 h. La reacción se concentró al vacío y, a continuación, se purificó por cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:ácido fórmico) para proporcionar el **Ej. 142** (0,030 g). Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,67 min, *m/e* = 388,0 (M+H).

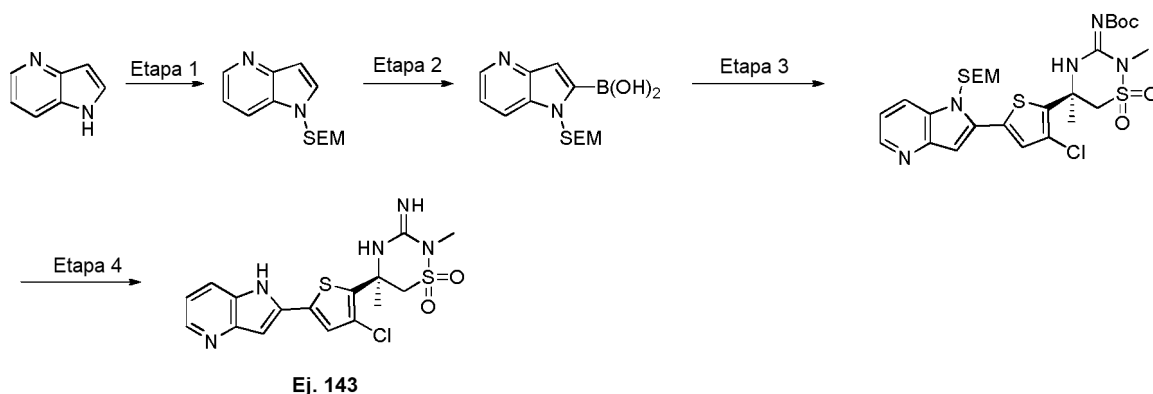
Esquema 32:



Etapa 1: A la nitropiridina (5,1 g, 30 ml) en DMF (5 ml) se añadió 1,1-metoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (15 ml, 110 mmol). La reacción se calentó a 130 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió a un vaso de precipitados de hielo. El sólido resultante se aisló por filtración para dar el producto (5,9 g, 88 %).

Etapa 2: A la enamina preparada en la Etapa 1 (5,9 g, 26 mmol) en etanol (275 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono, tipo Degussa (1,5 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) durante 15 minutos. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite lavando con DCM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el indol (4,3 g, 61 %).

Esquema 33: (ilustrativo)



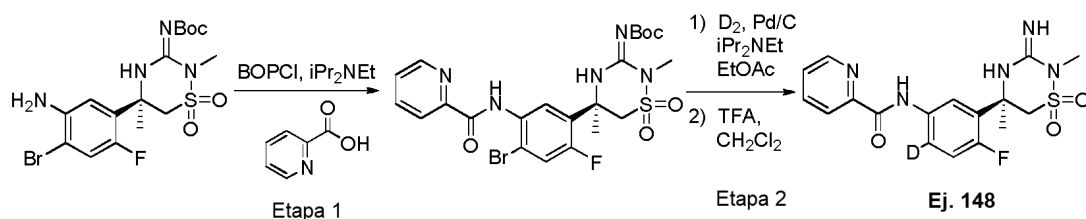
Etapa 1: El 4-azaindol se protegió con el grupo SEM de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Esquema 31.

Etapa 2: El indol protegido con SEM preparado en la Etapa 1 se convirtió en el ácido 2-borónico de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Esquema 31.

Etapa 3: Al ácido indol 2-borónico protegido con SEM preparado en la Etapa 2 (0,40 g, 1,37 mmol) en un vial de reacción de microondas en *t*-butanol (3 ml) se añadió carbonato de potasio (2 M, 0,6 ml, 1,1 mmol) y el bromotiofeno preparado en el Esquema 13 (0,36 g, 0,76 mmol). Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos, tras lo que se añadió PdCl₂(dppf) (0,12 g, 0,15 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 65 °C. La reacción se agitó durante 16 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (2 ml) y se añadió (Boc)₂O (166 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-40 % de EtOAc/hex) para proporcionar una mezcla del producto deseado y producto de bis-boc (360 mg). La mezcla se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 4: El biarilo preparado en la Etapa 3 (0,28 g, 0,43 mmol) se calentó en HCl 4 N en etanol (12 ml) a 65 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el material deseado y el producto intermedio de *N*-hidroximetilo de indol. La mezcla se recogió en acetona (2 ml) y etanol (1 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,15 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se añadió NH₄Cl(ac.) saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC sobre gel de sílice preparativa (10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el **Ej. 143** (0,10 g, 57 %). Datos de LCMS: (método D): *t_R* = 1,67 min, *m/e* = 410,0 (M+H). (Como alternativa, el residuo podría purificarse por cromatografía en fase inversa [C18, 5 % (2 volúmenes de columna (CV), 5-100 % (10 CV), 100 (2 CV); 0,1% de ácido fórmico/agua/0,1% de ácido fórmico/acetonitrilo]).

Esquema 34:



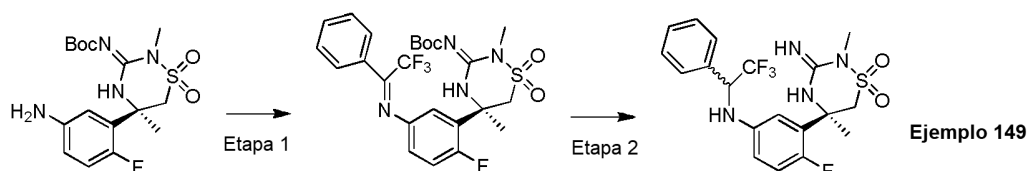
Etapa 1: A una suspensión de la anilina del Esquema 10a (95 mg, 0,20 mmol), ácido picolínico (30 mg, 0,25 mmol) y BOPCI (78 mg, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0 °C se añadió *i*Pr₂NEt (89 µl, 0,51 mmol). La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 16 horas. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂: 1:1 de hexanos:EtOAc) para proporcionar la amida (47 mg,

40 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: El **Ej. 148** se preparó en forma de su sal de TFA a partir del material anterior usando un procedimiento similar al descrito en el Esquema 23. Datos de LCMS: (método D): $t_R = 1,75$ min, $m/e = 393,0$ (M+H).

5

Esquema 35: (ilustrativo)

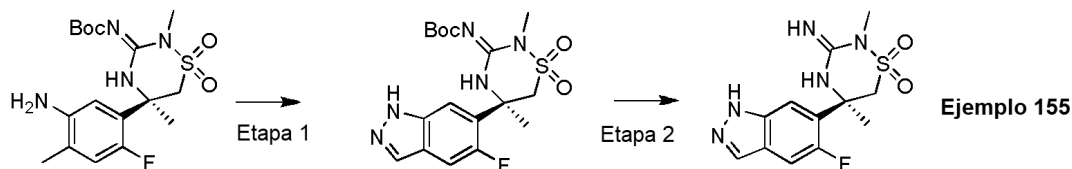


Etapla 1: A una mezcla a RT de anilina (Esquema 10, 0,1 g, 0,26 mmol), 2 ml de DCM, diisopropiletilamina (45 μ l, 0,26 mmol) y trifluoroacetofenona (0,045 g, 0,26 mmol) se añadió lentamente gota a gota tetracloruro de titanio (1,0 M en DCM, 0,26 ml, 0,26 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, se vertió bicarbonato de sodio acuoso saturado en la reacción, formando un precipitado de color blanco, que después se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con DCM y el filtrado se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto de imina (0,051 g, 36 %).

Etapla 2: A la imina preparada en la Etapa 1 (0,051 g, 0,09 mmol) con agitación en 2 ml de MeOH se añadió borohidruro de sodio (0,007 g, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, se concentró hasta sequedad al vacío. La reacción se purificó por RP-HPLC preparativa (10-100 % de acetonitrilo con el 0,1 % de ácido fórmico/agua con el 0,1 % de ácido fórmico durante 22 minutos) para proporcionar el producto de amina. Este material se trató con 2 ml del 20 % de TFA/DCM durante 1 hora y, a continuación, se concentró al vacío para proporcionar el **Ejemplo 149** (mezcla 1:1 de diastereómeros) en forma de una sal de trifluoroacetato (39 mg, 75 %). Datos de LCMS: (método D): $t_R = 1,97$ min, $m/e = 445,0$ (M+H).

25

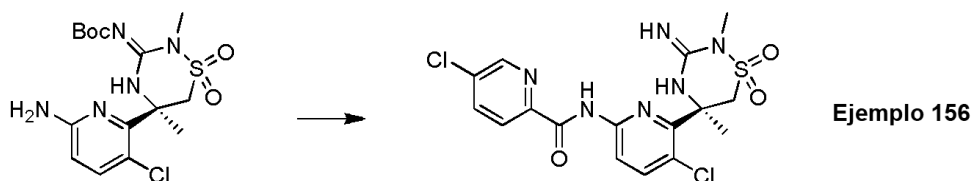
Esquema 36: (ilustrativo)



Etapla 1: A la anilina (Tabla IV, entrada 5, 0,2 g, 0,5 mmol) con agitación a temperatura ambiente en ácido acético glacial (5 ml) se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,035 g, 0,5 mmol) en agua (0,25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, a continuación, se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc/hexanos durante 30 minutos) para proporcionar el compuesto de indazol en forma de sólido (0,060 g, 29 %). **Etapla 2:** El material de la Etapa 1 (0,005 g, 0,012 mmol) se trató de acuerdo con el Esquema 11b, Etapa 2 para proporcionar el **Ejemplo 155** en forma de la sal de TFA (0,005 g, 97 %). Datos de LCMS: (método D): $t_R = 1,63$ min, $m/e = 312,0$ (M+H).

35

Esquema 37:



40

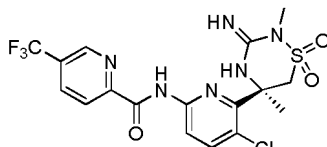
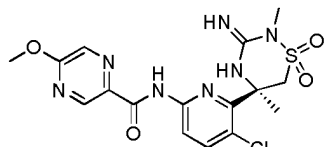
Al compuesto de aminopiridina (Tabla IIIb, 0,068 g, 0,17 mmol) con agitación en 1,68 ml de 4:1 de DMF:diisopropiletilamina a temperatura ambiente se añadió cloruro de 5-cloropicolinoilo (Esquema 11p) y 1 cristal de DMAP. La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60 % de EtOAc/hexanos durante

45

20 minutos, a continuación, 60-100 % de EtOAc/hexanos 20-30 minutos) para proporcionar un producto de amida (0,014 g, 15 %). Este material se trató de acuerdo con el Esquema 11b, Etapa 2 para proporcionar el **Ejemplo 156** (0,014 g, 97 %) en forma de una sal de trifluoroacetato. Datos de LCMS: (método D): $t_R = 1,91$ min, $m/e = 443,0$ (M+H).

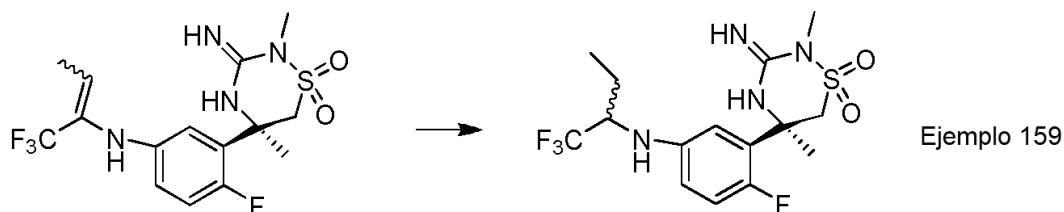
5

Tabla XIX: los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 37 usando cloruros de ácido de la Tabla IVj:

Ejemplos			
(Datos de LCMS: MH ⁺ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)			
157			158
	MH ⁺ : 477,0, 1,93 min, D		
158			
	MH ⁺ : 440,0, 1,84 min, D		

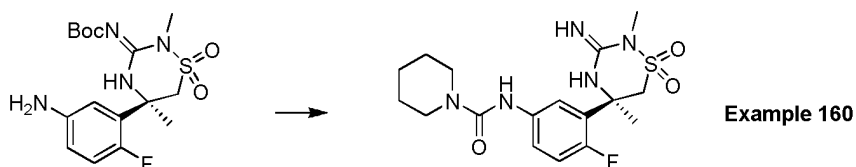
Esquema 38: (ilustrativo)

10



Al **Ejemplo 154** (0,020 g, 0,04 mmol) con agitación en 2 ml de EtOH se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,010 g). Esta solución se sometió a una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad al vacío y se purificó mediante RP HPLC preparativa (10-100 % de acetonitrilo con el 0,1 % de ácido fórmico/agua con el 0,1 % de ácido fórmico durante 22 minutos) para proporcionar el **Ejemplo 159** en forma de una mezcla de diastereómeros en forma de una sal de formiato (0,013 g, 65 %). Datos de LCMS: (método D): $t_R = 1,92$ min, $m/e = 397,0$ (M+H).

15

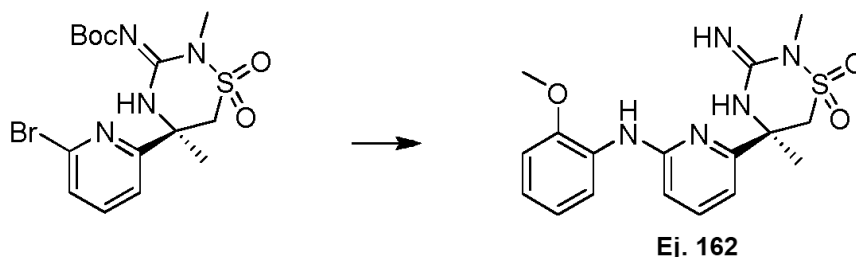
20 **Esquema 39: (ilustrativo)**

Etapa 1: A la anilina (Esquema 10, 0,1 g, 0,26 mmol) con agitación en 3 ml de DCM se añadió trietilamina (54 μ l, 0,39 mmol) y cloruro de 1-piperidinacarbonilo (34 μ l, 0,27 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-80 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar un producto de urea (0,093 g, 72 %). A continuación, este compuesto se trató de acuerdo con el Esquema 11b, Etapa 2 para proporcionar el **Ejemplo 160** (0,094 g, 98 %) en forma de una sal de trifluoroacetato. Datos de LCMS: (método D): $t_R = 1,75$ min, $m/e = 398,2$ (M+H).

25

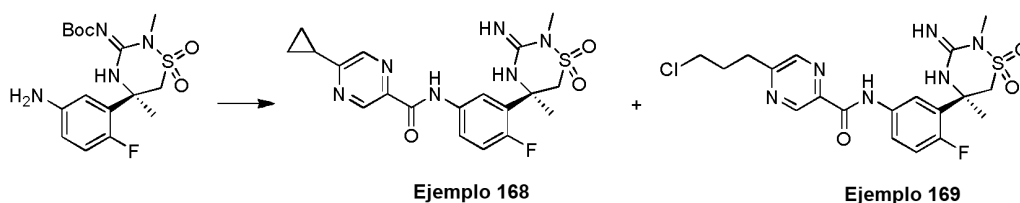
30

Esquema 40: (ilustrativo)



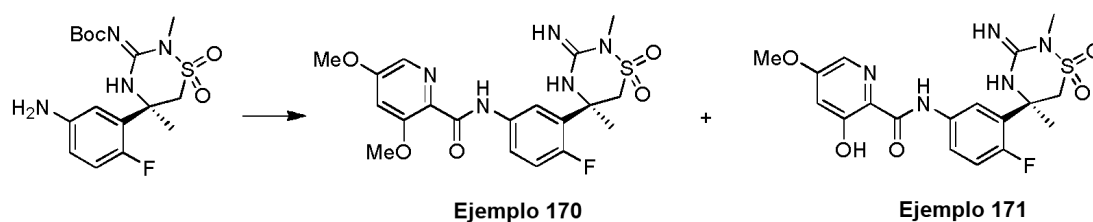
El compuesto de bromopiridina (Esquema 7a, Etapa 6) 0,07 g, 0,16 mmol) junto con O-anisidina (22 μ l, 0,19 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,003 g, 0,003 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,004 g, 0,006 mmol) y *t*-butóxido de sodio (0,022 g, 0,22 mmol) se agitaron en un vial de microondas secado por el contacto con la llama y cerrado herméticamente lavado con nitrógeno en 2 ml de tolueno anhidro a 80 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60 % de EtOAc/hexanos durante 20 minutos) para proporcionar un producto de biarilamina (0,007 g, 9 %). Este material se trató de acuerdo con el Esquema 11b, Etapa 2 para proporcionar el **Ejemplo 162** en forma de una sal de trifluoroacetato (0,007 g, 97 %). Datos de LCMS: (método D): t_R = 1,80 min, m/e = 376,2 (M+H).

Esquema 41:



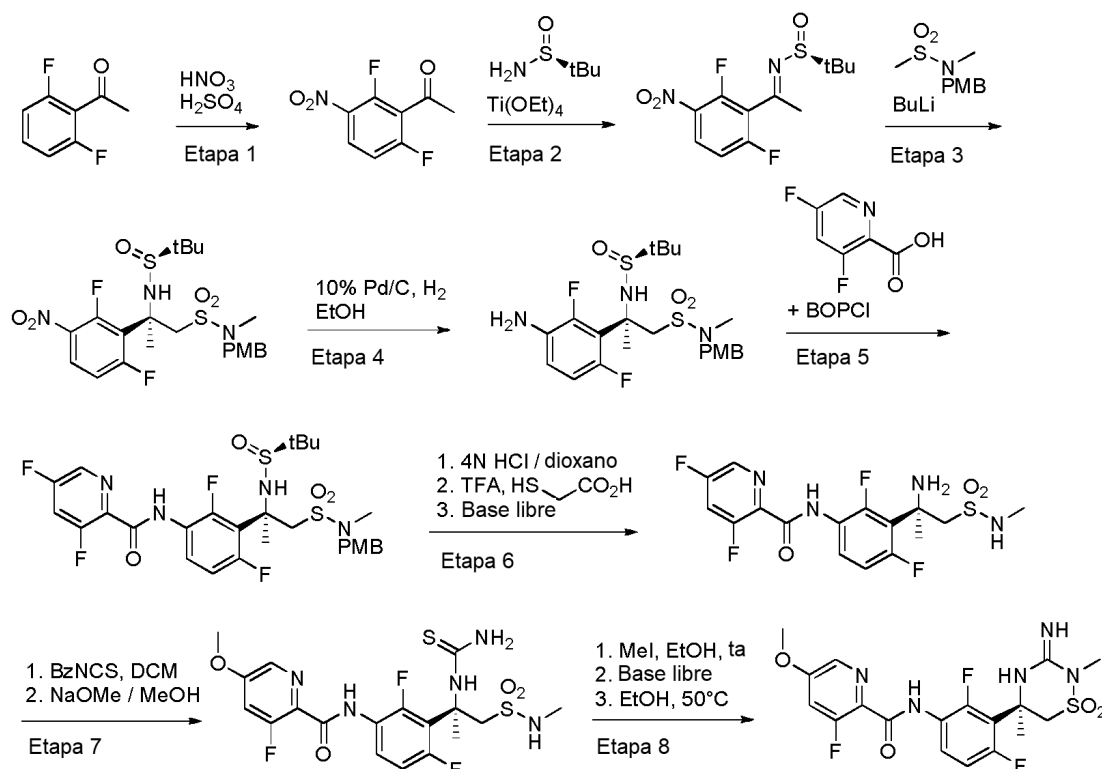
La anilina mostrada (Esquema 10) se trató de acuerdo con el Esquema 11b usando ácido 5-ciclopropilpirazina-2-carboxílico (Tabla IVg, entrada 4) para proporcionar, después de la separación, tanto el **Ejemplo 169** [datos de LCMS: (método D): t_R = 1,80 min, m/e = 433,0 (M+H)] como el **Ejemplo 168** [datos de LCMS: (método D): t_R = 1,83 min, m/e = 469,0 (M+H)] ambos en forma de sales de TFA.

Esquema 42:



La anilina mostrada (Esquema 10) se trató de acuerdo con el Esquema 11b usando ácido 3,5-dimetoxipiridina-2-carboxílico (Esquema 11q) para proporcionar, después de la separación, tanto el **Ejemplo 170** [datos de LCMS: (método D): t_R = 1,73 min, m/e = 452,0 (M+H)] como el **Ejemplo 171** [datos de LCMS: (método D): t_R = 1,85 min, m/e = 438,0 (M+H)] ambos en forma de sales de TFA.

Esquema 43:



Ej. 172

Etapa 1: A una mezcla a -40°C de H_2SO_4 concentrado (100 ml) y HNO_3 fumante (100 ml) se añadió 1-(2,6-difluorofenil)etanona (20 g, 128 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 2 h y, a continuación, se vertió lentamente sobre hielo. Esa mezcla se diluyó con DCM y las fases se separaron. La fase acuosa se neutralizó con NaHCO_3 ac. sat. y, a continuación, se extrajo con DCM. Todas las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 1-(2,6-difluoro-3-nitrofenil)etanona (26,3 g, 131 mmol, > teórico) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: La nitrofenil cetona de la etapa anterior se trató de acuerdo con el Esquema 1a, Etapa 1 [sustituyendo (S)-2-metil-2-propanosulfonamida por (R)-2-metil-2-propanosulfonamida] para dar un producto de cetimina (17,1 g, 44 % basado en 1-(2,6-difluorofenil)etanona de la Etapa 1). **Etapa 3:** La cetimina de la Etapa 2 (17,1 g, 56,2 mmol) se trató de acuerdo con el Esquema 1a, Etapa 3 para dar el producto de adición syn deseado (6 g, 20 %), así como una mezcla de diastereómeros syn y anti (6 g, 3:1, 20 %).

Etapa 4: A una solución del producto de adición syn de la Etapa 3 (2,71 g, 5,1 mmol) en 25 ml de etanol se añadió el 10 % de Pd/C (298 mg). La mezcla se puso en atmósfera de globo de H_2 durante una noche. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (60 %-100 % de EtOAc/hexanos) para dar el producto de anilina (1,75 g, 68 % de rendimiento).

Etapa 5: Una mezcla de la anilina de la Etapa 4 (453 mg, 0,9 mmol), ácido 3,5-difluoropicolínico (215 mg, 1,4 mmol) y BOPCI (527 mg, 2,07 mmol) en 4 ml de piridina se agitó durante una noche. Después de que se inactivara con HCl (ac.) 1 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (40 % de EtOAc/hexano) para dar un producto de amida (431 mg, 74 % de rendimiento).

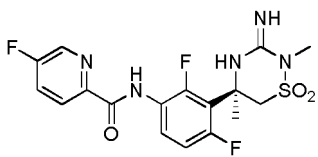
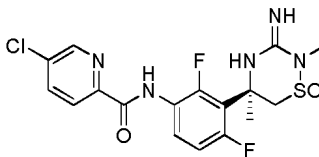
Etapa 6: A una solución del material anterior (431 mg, 0,67 mmol) en 3 ml de DCM y 1 ml de metanol se añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4,0 mmol). Después de que la mezcla se agitara durante 1 h, esta se concentró. Esta muestra se trató con una mezcla de TFA (4 ml) y ácido tioglicólico (0,46 ml, 6,7 mmol). Después de que la mezcla se agitara durante 4 h, esta se concentró. El residuo en bruto se neutralizó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta un producto de amina que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapa 7: Al material de la Etapa 6 (supuesto que era 0,67 mmol) en 5 ml de DCM se añadió isotiocianato de benzoilo (0,12 ml, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Después de concentrarse, el

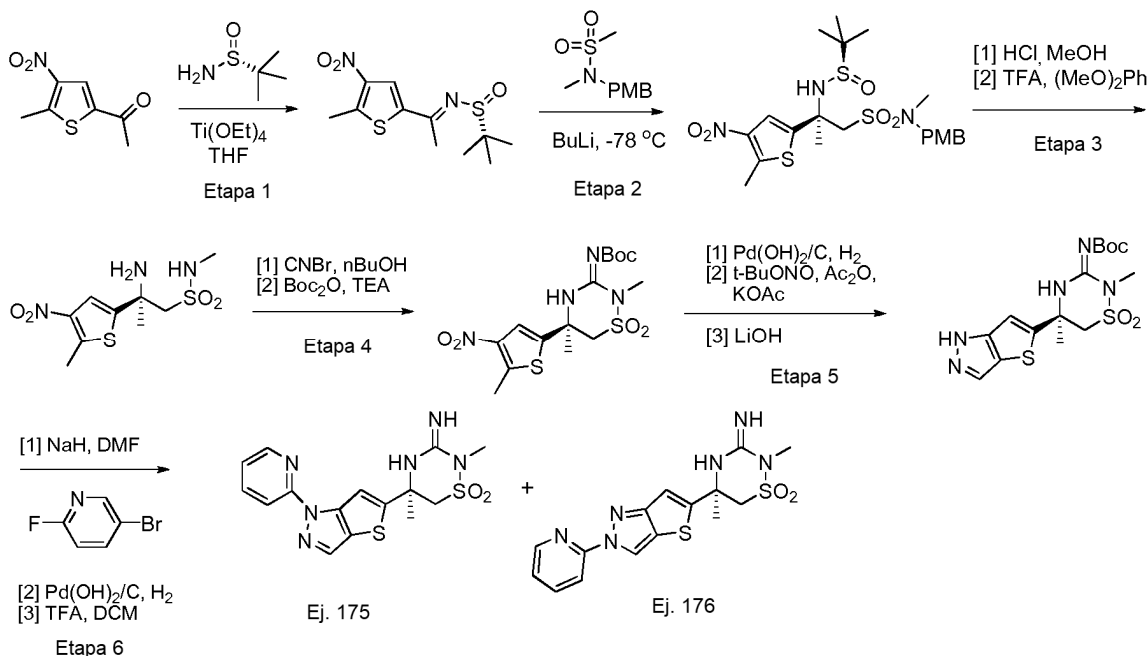
residuo se disolvió en 5 ml de metanol y se añadió metóxido sódico (25 % en metanol, 0,37 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a TA. Se inactivó con 2 gotas de ácido acético. Después de que la mezcla se concentrara, el material en bruto se diluyó con carbonato sódico saturado y se extrajo con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un producto de isotiourea que se usó en la etapa posterior sin purificación.

Etapas 8: A una solución del material de la Etapa 7 (supuesto que era 0,67 mmol) en 5 ml de etanol se añadió yoduro de metilo (0,05 ml, 0,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con bicarbonato sódico saturado. Después de que la mezcla se extrajera con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en 5 ml de etanol, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (C18 de compresión radial, del 10 % al 100 % de MeCN/agua con el 0,1 % de TFA) para dar el **Ejemplo 172** en forma de una sal de TFA (40,3 mg, 14 % a partir del producto de la Etapa 5). LCMS (condiciones A): $t_R = 2,43$ min, $m/e = 458,3$ (M+H).

Tabla XXII: los siguientes ejemplos se prepararon a partir de 1-(2,6-difluorofenil)etanona usando métodos similares a los descritos en el Esquema 43, sustituyendo el ácido apropiado en la Etapa 5:

Ejemplos	
(Datos de LCMS: MH^+ observado, tiempo de retención de HPLC y método de LCMS)	
<p>173</p>  <p>MH^+: 428,2, 2,46 min, A</p>	<p>174</p>  <p>MH^+: 442,2, 3,17 min, A</p>

Esquema 44: (ilustrativo)



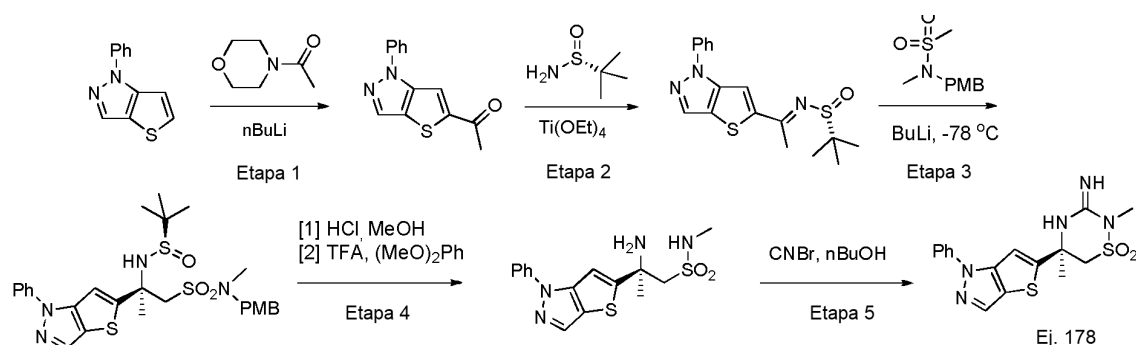
Etapas 1-4: La 1-(5-metil-4-nitrotiofen-2-il)etanona, obtenida por nitración a partir de 1-(5-metiltiofen-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (E. Campaigne, J. L. Diedrich, J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 5240-5243), se convirtió en el producto de la Etapa 4 usando procedimientos similares en la siguiente secuencia: (i) Esquema 1a, Etapas 1-4, (ii) Esquema 3b.

Etapas 5: A una solución del producto de la Etapa 4 (570 mg, 1,37 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió el 10 % de $Pd(OH)_2/C$ (250 mg) y la reacción se agitó en un agitador Parr en una atmósfera de H_2 (50 psi) durante 18 h. La reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite, el residuo de filtro se enjuagó con MeOH y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo (423 mg, 80 %). A una solución de este residuo

(423 mg, 1,08 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió KOAc (85 mg, 0,86 mmol), anhídrido acético (0,205 ml, 2,16 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,145 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 4,5 h, a continuación, se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 100:0 a 70:30 de hexanos:EtOAc). La mezcla resultante de materiales acetilados y desacetilados (298 mg) se disolvió en THF (5 ml) y se trató con LiOH acuoso 1 M (2 ml) durante 30 min a TA. La reacción se diluyó con EtOAc, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto de la Etapa 5 (282 mg, 65 %).

Etapa 6: Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 20 mg, 0,5 mmol) a una solución del producto de la Etapa 5 (78 mg, 0,195 mmol) en DMF (2 ml) a TA. Después de 5 min, se añadió 2-fluoro-5-bromopiridina (54 mg, 0,306 mmol) y la reacción se agitó durante 19 h a TA, a continuación, se inactivó con agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_{3(ac.)} acuoso saturado, salmuera y, a continuación, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. A una solución de este residuo en MeOH se añadió el 10 % de Pd(OH)₂/C (110 mg) y la reacción se agitó en una atmósfera en globo de H₂ durante 72 h. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla de productos intermedios regioisoméricos que se separaron por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente con hexanos:EtOAc). Cada regioisómero se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 11b, Etapa 2, a continuación, se sometió a cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ejemplo 175** y el **Ejemplo 176** en forma de sus sales de TFA. LCMS en el **Ej. 175** (condiciones D): t_R = 1,80 min, m/e = 377,0 (M+H); LCMS en el **Ej. 176** (condiciones D): t_R = 1,78 min, m/e = 377,0 (M+H).

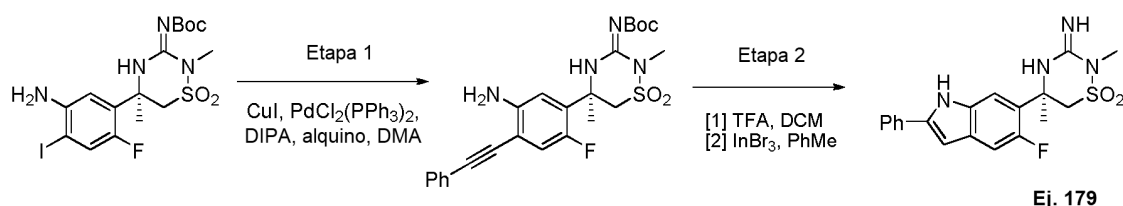
Esquema 45: (ilustrativo)



Etapa 1: A una solución a -78 °C de 1-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol (1,94 g, 9,68 mmol), obtenido a partir de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (Lebedev *et al.* J. Org. Chem. 2005, 70, 596-602), se añadió nBuLi (4,25 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 10,65 mmol) durante 5 min. Después de 30 min a -78 °C, se añadió N-acetilmorfolina (2,3 ml, 20 mmol) y la reacción se agitó durante 60 min a -78 °C, a continuación, se agitó durante 6 h, al tiempo que se calentaba lentamente a TA. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 100:0 a 85:15 de hexanos:EtOAc) para dar 1-(1-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)etanona (682 mg, 2,81 mmol, 29 %) junto con el material de partida recuperado (823 mg, 4,13 mmol, 43 %).

Etapas 2-5: Estas etapas se realizaron usando procedimientos similares a la siguiente secuencia: (i) Esquema 1a, Etapas 1-4, (ii) Esquema 3b, omitiendo la conversión del carbamato de *t*-butilo. El producto intermedio final se sometió a cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ej. 178** en forma de su sal de TFA. LCMS en el **Ej. 178** (condiciones D): t_R = 1,82 min, m/e = 376,0 (M+H).

Esquema 46: (ilustrativo)

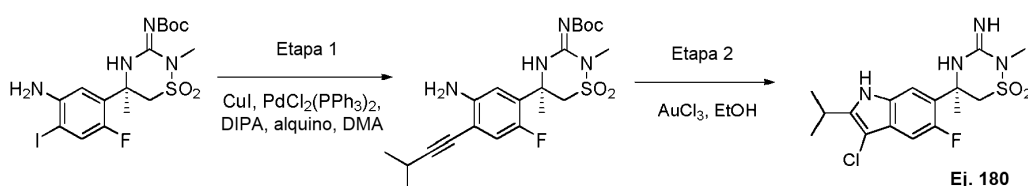


Etapa 1: Se añadió CuI (7,6 mg, 0,04 mmol) a una solución de yodoanilina (200 mg, 0,39 mmol, Esquema 10a),

diisopropilamina (0,169 ml, 1,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28 mg, 0,04 mmol) y fenilacetileno (0,132 ml, 1,2 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) y la reacción se agitó a 40 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc, a continuación, se filtró la reacción sobre Celite. Después de enjuagar el residuo con EtOAc, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se sometió posteriormente a cromatografía sobre gel de sílice (10→20 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto intermedio de acetileno de anilino (181 mg, 95 %).

Etapa 2: Se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) a una solución del producto de la Etapa 1 (181 mg, 0,37 mmol) en DCM (1 ml) a TA. Después de 2 h, la reacción se concentró al vacío. A parte del residuo (50 mg, 0,13 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió InBr_3 (46 mg, 0,13 mmol) y la reacción se calentó a 115 °C durante 2 h. Después de retirar los volátiles a presión reducida, el residuo se suspendió en MeOH, se filtró a través de un filtro de PTFE y el filtrado se sometió a cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ej. 179** en forma de su sal de TFA (11,7 mg, 30 %). LCMS en el **Ej. 179** (condiciones D): $t_R = 1,98$ min, $m/e = 387,2$ (M+H).

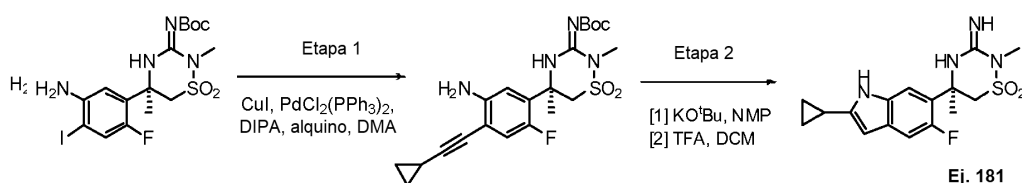
Esquema 47: (ilustrativo)



Etapa 1: El producto intermedio de acetileno de anilino se preparó de la misma manera que en el Esquema 46, Etapa 1, excepto por que se usó isopropilacetileno en lugar de fenilacetileno.

Etapa 2: Al producto intermedio de acetileno de anilino de la Etapa 1 (100 mg, 0,22 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió AuCl_3 (133 mg, 0,44 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de retirar los volátiles a presión reducida, el residuo se suspendió en MeOH, se filtró a través de un filtro de PTFE y el filtrado se sometió a cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ejemplo 180** en forma de su sal de TFA (17,2 mg, 20 %). LCMS en el **Ejemplo 180** (condiciones D): $t_R = 2,04$ min, $m/e = 387,0$ (M+H).

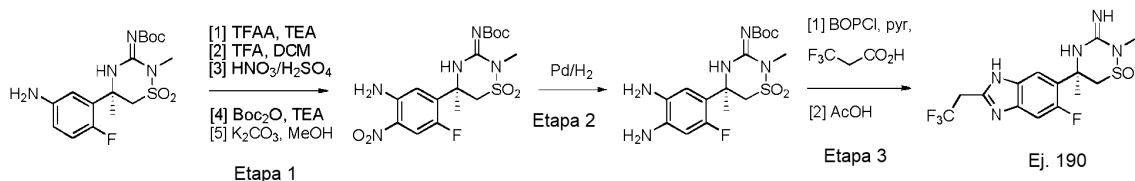
Esquema 48: (ilustrativo)



Etapa 1: El producto intermedio de acetileno de anilino se preparó de la misma manera que en el Esquema 46, Etapa 1, excepto por que se usó ciclopropilacetileno en lugar de fenilacetileno.

Etapa 2: Al producto intermedio de acetileno de anilino de la Etapa 1 (54 mg, 0,11 mmol) en NMP (1 ml) se añadió *tert*-butoxido de potasio (37 mg, 0,33 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h a TA. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un residuo que se sometió posteriormente a cromatografía sobre gel de sílice (10→25 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto intermedio de indol protegido con Boc (35 mg, 70 %). Este producto intermedio se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 11b, Etapa 2, a continuación, se sometió a cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ej. 181** en forma de su sal de TFA. LCMS en el **Ej. 181** (condiciones D): $t_R = 1,91$ min, $m/e = 351,2$ (M+H).

Esquema 49: (ilustrativo)

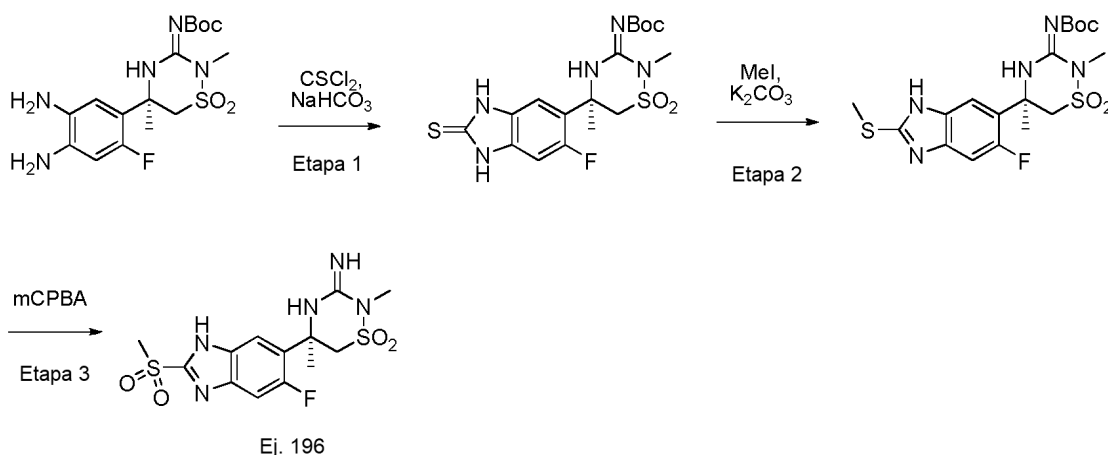


Etapa 1: Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,34 ml, 16,85 mmol) gota a gota a una solución de anilina (5,5 g, 14,24 mmol, Esquema 10) y trietilamina (2,39 ml, 17,1 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. Después de agitar a TA durante 2 h, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un sólido (6,0 g), que se disolvió en DCM (10 ml) y se agitó con TFA (2 ml) durante 1 h a TA. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en H₂SO₄ concentrado (9 ml). Después de enfriar a 0 °C, una mezcla de HNO₃ fumante/H₂SO₄ conc. (1,26 ml/3 ml) se añadió lentamente mediante un embudo de adición. Después de 40 min, la reacción se inactivó con cuidado con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (100 ml) y se añadieron trietilamina (7,93 ml, 56,56 mmol) y di-*tert*-butilcarbonato (3,09 g, 28,28 mmol). Después de agitar durante 18 h a TA, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 80:20 a 75:25 de hexanos:EtOAc) para dar una mezcla de material acetilado y desacetilado. A una solución de esta mezcla en MeOH (100 ml) a TA se añadió una solución de K₂CO₃ (5 g, 36 mmol) en agua (20 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a TA. La reacción se inactivó con HCl 1 M (ac.) y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto (3,3 g, 54 %).

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (600 mg, 1,39 mmol) en EtOAc/EtOH (10 ml/10 ml) se añadió el 5 % de Pd/C (300 mg) y la mezcla resultante se agitó en un agitador Parr durante 4 h en una atmósfera a 45 psi de H₂. El catalizador se retiró por filtración sobre Celite, el residuo se enjuagó con EtOAc y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 95:5 a 90:10 de hexanos:EtOAc) para dar el producto (377 mg, 68 %).

Etapa 3: A una solución del producto de la Etapa 2 (150 mg, 0,37 mmol) en piridina (3 ml) se añadió ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (0,032 ml, 0,37 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (188 mg, 0,74 mmol). Después de agitar durante 18 h a TA, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 60:40 a 30:70 de hexanos:EtOAc) para dar una mezcla de amidas (102 mg, 54 %). Esta mezcla se disolvió en AcOH glacial (2 ml) y se calentó a 130 °C durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ej. 190** en forma de su sal de TFA. LCMS en el **Ej. 190** (condiciones D): t_R = 1,29 min, m/e = 394,2 (M+H).

Esquema 50: (ilustrativo)



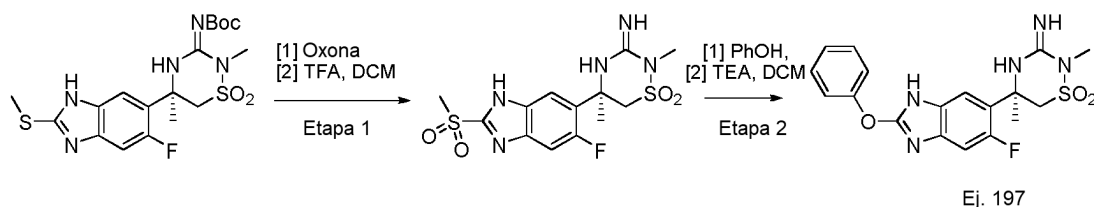
Etapa 1: Se añadió tiofosgeno (0,320 ml, 4,21 mmol) lentamente a una mezcla bifásica de NaHCO₃ acuoso saturado y una solución de dianilina (1,566 g, 3,90 mmol, Esquema 49, Etapa 2) en DCM (15 ml). Después de 1 h a TA, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, a continuación, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión

reducida para dar la tiourea (1,604 g, 93 %).

Etapa 2: Se añadió carbonato de potasio (750 mg, 5,43 mmol) a una solución de la tiourea de la Etapa 1 (1,604 g, 3,62 mmol) en DMF (18 ml) a TA. Después de 10 min, se añadió una solución de yoduro de metilo (0,23 ml, 3,68 mmol) en DMF (2 ml) durante 10 min y la reacción se agitó durante 90 min. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida (1,725 g). El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 100:0 a 60:40 de hexanos:EtOAc) para dar la tiometilurea (846 mg, 51 %).

Etapa 3: Se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (72 %, 150 mg, 0,63 mmol) a TA a una solución de la tiometilurea de la Etapa 2 (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x), salmuera y se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para dar un residuo (150 mg) que se sometió adicionalmente a cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ej. 196** en forma de su sal de TFA. LCMS en el **Ej. 196** (condiciones D): $t_R = 1,41$ min, $m/e = 390,0$ (M+H).

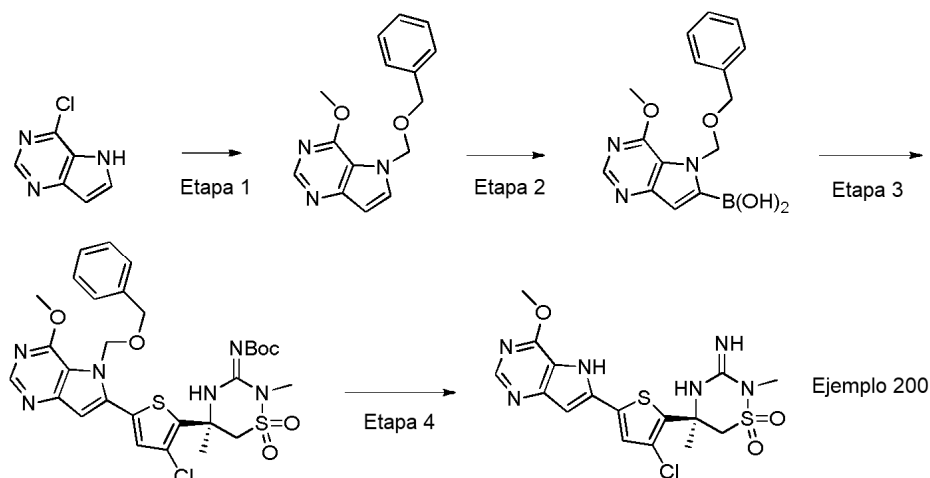
Esquema 51: (ilustrativo)



Etapa 1: Se añadió una solución de oxona (peroximonosulfato de potasio, 3,2 g, 5,20 mmol) en agua (10 ml) a TA a una solución de la tiometilurea del Esquema 50, Etapa 2 (755 mg, 1,65 mmol) en MeOH (10 ml). Después de 1 h, la mezcla se filtró sobre Celite, la torta del filtro se enjuagó con EtOAc y el filtrado se diluyó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el producto intermedio (681 mg) con un rendimiento del 84 %.

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (93 mg, 0,19 mmol) se desprotegió usando un método similar al descrito en el Esquema 11b, Etapa 2. Después de la desprotección, el residuo resultante se concentró al vacío y se añadieron trietilamina (0,132 ml, 0,95 mmol) y fenol (90 mg, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 22 h, a continuación, se enfrió a TA. El residuo se sometió a cromatografía en fase inversa (C18: elución en gradiente, de 90:10:0,1 a 0:100:0,1 de agua:MeCN:TFA) para proporcionar el **Ej. 197** en forma de su sal de TFA. LCMS en el **Ej. 197** (condiciones D): $t_R = 1,78$ min, $m/e = 404,2$ (M+H).

Esquema 52: (ilustrativo)



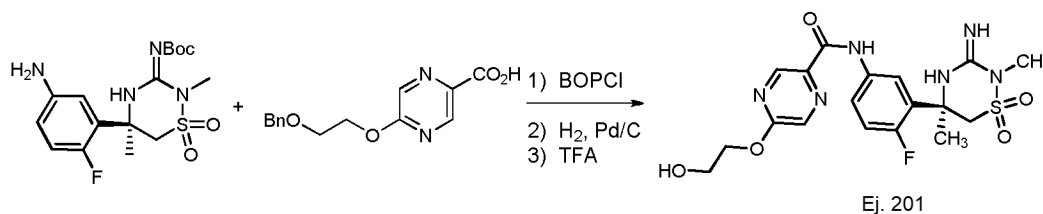
Etapa 1: A una suspensión de 4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1,53 g, 10,0 mmol) en 30 ml de THF se añadió NaH (560 mg, 14,0 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones en N_2 . Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadió éter de bencil clorometilo (1,71 ml, 13,0 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 1 h (controlada por TLC con el 40 % de EtOAc/Hex). Se añadieron 8 ml de MeOH anhidro a la mezcla de reacción,

seguido de NaH (400 mg, 10,0 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones. Se agitó la mezcla resultante a TA durante una noche. Después de inactivarse con NH₄Cl sat., la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) sat., salmuera, a continuación, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (elución con el 0-30 % de EtOAc/Hex) proporcionó el producto 5-(benciloximetil)-4-metoxi-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (2,36 g).

Etapas 2 y 3: La 5-(benciloximetil)-4-metoxi-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina se trató de acuerdo con el Esquema 31, Etapas 2 y 3 para obtener un producto de biarilo.

Etapas 2 y 3: La 5-(benciloximetil)-4-metoxi-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina se trató de acuerdo con el Esquema 31, Etapas 2 y 3 para obtener un producto de biarilo.

Esquema 53:



Etapas 2 y 3: La 5-(benciloximetil)-4-metoxi-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina se trató de acuerdo con el Esquema 31, Etapas 2 y 3 para obtener un producto de biarilo.

Etapas 2 y 3: La 5-(benciloximetil)-4-metoxi-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina se trató de acuerdo con el Esquema 31, Etapas 2 y 3 para obtener un producto de biarilo.

Etapas 2 y 3: La 5-(benciloximetil)-4-metoxi-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina se trató de acuerdo con el Esquema 31, Etapas 2 y 3 para obtener un producto de biarilo.

Condiciones de LC/MS

Método A:

Columna: BEH C-18, 50 x 4,6 mm, 5 micrómetros, obtenida en Phenomenex.

Fase móvil:

A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua

B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Gradiente: de 90:10 a 5:95 (A:B) durante 5 min.

Caudal: 1,0 ml/min

Detección UV: 254 nm

ESI-MS: la cromatografía líquida-espectrometría de masas con ionización por electronebulización (ESI-LC/MS) se llevó a cabo en un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual PE SCIEX API-150EX.

Método B:

Columna: Waters SunFire C-18 4,6 mm x 50 mm

Fase móvil:

A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua

B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Gradiente: de 90:10 (A:B) durante 1 min, de 90:10 a 0:100 (A:B) durante 4 min, de 0:100 (A:B) durante 2 min.

Caudal: 1,0 ml/min

Detección UV: 254 nm

Espectrómetro de masas: Finnigan LCQ Duo electronebulización.

Método C:

Columna: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 µM

Fase móvil:

A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua

B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Gradiente: de 90:10 (A:B) durante 0,3 min, de 90:10 a 5:95 (A:B) durante 5,1 min, de 5:95 (A:B) durante 1,2 min.

Caudal: 1,0 ml/min

Detección UV: 254 y 220 nm

Espectrómetro de masas: Agilent 6140 cuadrupolo.

Método D:

Columna: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 µM

Fase móvil:

A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua

B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Gradiente: de 90:10 (A:B) durante 0,3 min, de 90:10 a 5:95 (A:B) durante 1,2 min, de 5:95 (A:B) durante 1,2 min.

Caudal: 1,0 ml/min

Detección UV: 254 y 220 nm

Espectrómetro de masas: Agilent 6140 cuadrupolo.

Método E:

Columna: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 µM

Fase móvil:

A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua

B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Gradiente: de 90:10 (A:B) durante 0,1 min, de 90:10 a 5:95 (A:B) durante 1,0 min, de 5:95 (A:B) durante 0,36 min.

Caudal: 2,0 ml/min

Detección UV: 254 y 220 nm

Espectrómetro de masas: Agilent 6140 cuadrupolo.

Método F:

Columna: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0 x 50 mm) 1,8 µM

Fase móvil:

A: 0,05 % de ácido fórmico en agua

B: 0,05 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Gradiente: de 90:10 a 5:95 (A:B) durante 1,5 min, de 5:95 (A:B) durante 1,2 min.

Caudal: 1,0 ml/min

Detección UV: 254 y 220 nm

Espectrómetro de masas: Agilent 6140 cuadrupolo.

ENSAYOS

El protocolo que se usó para determinar los valores indicados se describe a continuación.

Ensayo de BACE1 HTRF FRET

5 Reactivos

Na⁺-acetato pH 5,0

Brij-35 al 1 %

Glicerol

10 Dimetilsulfóxido (DMSO)

Dominio catalítico de BACE1 soluble humano recombinante (> 95 % puro)

Sustrato peptídico mutante de APP Swedish (QSY7-APP^{swe}-Eu): QSY7-EISEVNLDAEFC-Europio-amida

15 Se usó un ensayo FRET resuelto en el tiempo homogéneo para determinar los valores de CI_{50} para los inhibidores del dominio catalítico de BACE1 humano soluble. Este ensayo monitorizó el aumento de fluorescencia a 620 nm que resultó de la escisión de BACE1 de un sustrato FRET peptídico mutante APP^{swedish} APP^{swe} (QSY7-EISEVNLDAEFC-Europio-amida). Este sustrato contenía un resto QSY7 N-terminal que sirvió como inactivador del fluoróforo Europio C-terminal (620 nm Em). En ausencia de actividad enzimática, la fluorescencia a 620 nm fue baja en el ensayo y aumentó linealmente durante 3 horas en presencia de enzima BACE1 sin inhibir. La inhibición de la

20 escisión de BACE1 del sustrato QSY7-APP^{swe}-Eu por los inhibidores se manifestó como una supresión de la fluorescencia a 620 nm.

25 Se preincubaron concentraciones variables de inhibidores a 3 x la concentración final deseada en un volumen de 10 μ l con dominio catalítico de BACE1 humano purificado (3 nM en 10 μ l) durante 30 minutos a 30 °C en tampón de reacción que contenía Na-Acetato 20 mM a pH 5,0, 10 % de glicerol, 0,1 % de Brij-35 y 7,5 % de DMSO. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 μ l de sustrato QSY7-APP^{swe}-Eu 600 nM (200 nM final) para dar un volumen final de reacción de 30 μ l en una placa de 384 pocillos Nunc HTRF. Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 1,5 horas. A continuación, se leyó la fluorescencia a 620 nm en un lector de placas Rubystar HTRF (BMG Labtechnologies) usando un retraso de 50 μ s seguido de una ventana del tiempo de adquisición de 400

30 milisegundos. Los valores de CI_{50} del inhibidor derivaron de un análisis de regresión no lineal de curvas de respuesta a concentración. A continuación se calcularon los valores de K_i a partir de los valores de CI_{50} usando la ecuación de Cheng-Prusoff usando un valor μ m determinado previamente de 8 μ M para el sustrato QSY7-APP^{swe}-Eu en BACE1.

35 Todos los compuestos de ejemplo de la invención se sometieron a ensayo (excepto los Ejemplos 8, 9, 10, 14b, 14c, 14d, 14e y 14f) en este ensayo de BACE-1 y presentaron valores de K_i menores de aproximadamente 7,5 μ M y mayores de aproximadamente 0,5 nM en este ensayo. Todos los compuestos de ejemplo, excepto los Ejemplos 19, 40x, 98, 101 y 189, presentaron valores de K_i menores de aproximadamente 5 μ M en este ensayo. Algunos de los compuestos de ejemplo presentaron valores de K_i menores de aproximadamente 4 μ M en este ensayo; otros menores de aproximadamente 3 μ M en este ensayo; otros menores de aproximadamente 2 μ M en este ensayo;

40 otros menores de aproximadamente 1 μ M en este ensayo; otros menores de aproximadamente 500 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 300 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 200 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 100 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 50 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 10 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 5 nM en este ensayo. El compuesto del Ejemplo 45 presentó un valor de K_i de aproximadamente

45 26 nM en este ensayo. El compuesto del Ejemplo 47 presentó un valor de K_i de aproximadamente 6,5 nM en este ensayo.

Ensayo de BACE-2

50 Se determinaron los valores de CI_{50s} de inhibidor en autoBACE-2 purificada humana en un ensayo de proteólisis de punto final resuelto en el tiempo que mide la hidrólisis del sustrato peptídico QSY7-EISEVNLDAEFC-Eu-amida FRET (ensayo de BACE-HTRF). La hidrólisis mediada por BACE de este péptido da como resultado un aumento de la fluorescencia relativa (RFU) a 620 nm después de excitación con luz a 320 nm. Los compuestos inhibidores, preparados a 3 x la concentración final deseada en tampón de ensayo de BACE 1 x (acetato sódico 20 mM a pH 5,0,

55 10 % de glicerol, 0,1 % de Brij-35) complementado con 7,5 % de DMSO, se preincubaron con un volumen igual de enzima autoBACE-2 diluida en tampón de ensayo de BACE 1 x (concentración final de enzima 1 nM) en placas de color negro de 384 pocillos NUNC durante 30 minutos a 30 °C. El ensayo se inició mediante la adición de un volumen igual del sustrato QSY7-EISEVNLD-EAFC-Eu-amida (concentración final 200 nM, K_m = 8 μ M para 4 μ M para autoBACE-2) preparado en tampón de ensayo de BACE 1 x complementado con 7,5 % de DMSO y se incubó

60 durante 90 minutos a 30 °C. DMSO estaba presente a una concentración final de un 5 % en el ensayo. Después de la excitación con láser de los pocillos de muestra a 320 nm, se recogió la señal de fluorescencia a 620 nm durante 400 ms siguiendo un retraso de 50 μ s en un lector de placas RUBYstar HTRF (BMG Labtechnologies). Los datos RFU sin procesar se normalizaron a los valores de RFU máximo (BACE/DMSO 1,0 nM) y mínimo (ninguna enzima/DMSO). Los valores de CI_{50s} se determinaron mediante análisis de regresión no lineal (respuesta a dosis sigmoidea, pendiente variable) de los datos de inhibición porcentuales con los valores mínimos y máximos establecidos en un 0 y un 100 por ciento, respectivamente. Se obtuvieron valores de CI_{50s} similares usando los datos

65

de RFU sin procesar. Los valores de K_i se calculan a partir de los valores de CI_{50} usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Todos los compuestos de ejemplo de la invención se sometieron a ensayo en este ensayo de BACE-2, excepto los siguientes Ejemplos: 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 15, 16, 17, 19, 40a, 40b, 40ea, 40h, 40o, 40p, 40q, 40u, 40w, 40x, 40y, 40aa, 40au, 40cc, 40co, 40cp, 40cy, 40dj, 40gy, 40gz, 40ha, 40hb, 40hc, 40ih, 41, 43, 45, 49, 60, 61, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 77, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 109, 115, 116, 117, 122, 123, 125, 130b, 137, 138, 143, 145, 161b, 176, 179, 182, 189, 192, 194, 195, 199. De los compuestos de ejemplo de la invención que se sometieron a ensayo en este ensayo de BACE-2, todos presentaron valores de K_i menores de aproximadamente 900 nM y mayores de aproximadamente 0,04 nM en este ensayo. Todos los compuestos de ejemplo que se sometieron a ensayo en este ensayo, excepto los Ejemplos 40ex, 40do, 160, 161a, 164 y 197, presentaron valores de K_i menores de aproximadamente 500 nM en este ensayo. Algunos de los compuestos de ejemplo presentaron valores de K_i menores de aproximadamente 200 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 100 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 50 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 25 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 10 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 5 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 1 nM en este ensayo; otros menores de aproximadamente 0,5 nM en este ensayo. El compuesto del Ejemplo 47 presentó un valor de K_i de aproximadamente 1 nM en este ensayo.

Se ha descubierto sorprendentemente que los nuevos compuestos de dióxido de iminotiadiazina de la invención exhiben propiedades que se espera que los haga ventajosos como inhibidores de BACE y/o para los diversos métodos usados en el presente documento.

A β ₄₀ cortical

Se ha descubierto, sorprendente y ventajosamente, que los compuestos de dióxido de iminotiadiazina de la invención exhiben una eficacia mejorada en la reducción de la producción de A β ₄₀ en la corteza cerebral con respecto a sus análogos de iminopirimidona. Se usaron los siguientes procedimientos. Los resultados se muestran en la tabla posterior.

Recogida de tejido de rata

Se alojaron en grupo ratas CD macho (~100 g; Crl:CD(SD); Charles River Laboratories, Kingston, NY) y se aclimataron al vivario durante 5-7 días antes de su uso en el estudio. Los compuestos se formularon en un 20 % de hidroxipropil- β -ciclodextrina y se administraron por vía oral con un volumen de dosificación de 5 ml/kg para las ratas. Tres días después de la administración del fármaco, se realizó la eutanasia a las ratas con un exceso de CO₂. El cerebro se retiró del cráneo y se congeló inmediatamente en hielo seco. Todos los tejidos se almacenaron a -70 °C hasta la cuantificación de A β .

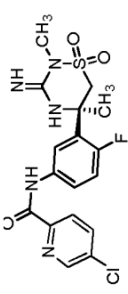
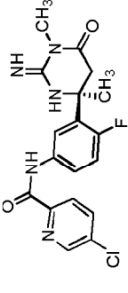
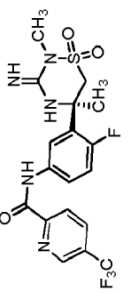
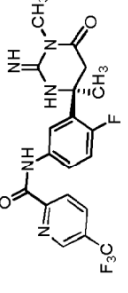
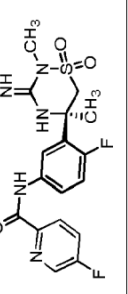
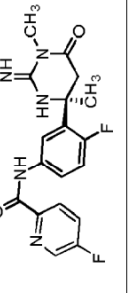
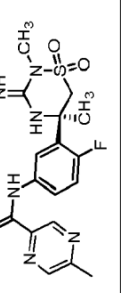
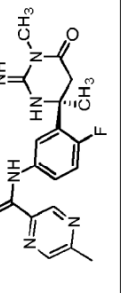
Determinación de los niveles de A β ₄₀ en Corteza Cerebral de Rata mediante ELISA

La medida de A β ₁₋₄₀ (A β ₄₀) endógeno de rata en la corteza cerebral se basó en el anticuerpo 585 (Ab585, BioSource), n.º de catálogo NONO585), que reconoce específicamente la secuencia N-terminal de A β ₄₀ de roedor, y el anticuerpo monoclonal, G2-10, que reconoce específicamente el extremo C-terminal libre de A β ₄₀. Ab585 se marcó con biotina (b-Ab585) mediante una primera dialización de la muestra de anticuerpo exhaustivamente frente a PBS (pH 7,8) para retirar impurezas, seguido de dilución hasta 1 y 2 mg/ml de concentración de proteína. Se disolvió EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotina (Pierce) en PBS (pH 7,8) a una concentración de 1 mg/ml inmediatamente antes de su uso. Ab585 se marcó con EZ-Link Sulfo-NHS-LC-biotina usando una proporción de biotina:anticuerpo de 10:1 por incubación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción de marcaje se interrumpió mediante la adición de glicina 1,0 M para una concentración final de 0,1 M seguido de incubación de 10 minutos a temperatura ambiente. Se retiró la glicina mediante diálisis exhaustiva frente a PBS.

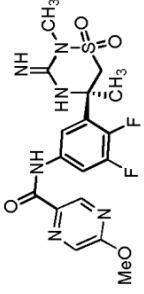
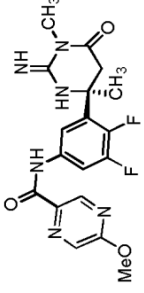
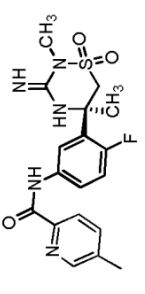
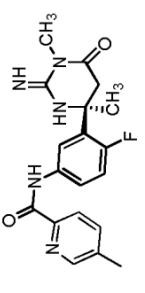
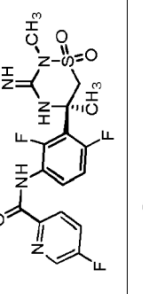
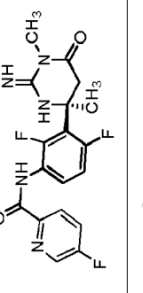
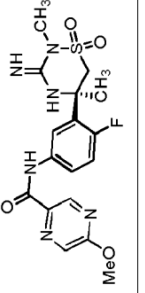
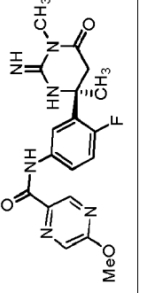
El uso del inmunoensayo basado en Luminex para la medida de A β ₄₀ cortical de rata requirió que el anticuerpo G2-10 se marcara con Bio-Plex COOH Bead 25 (laboratorios Bio-Rad, n.º de catálogo 171506025). El anticuerpo se acopló a las perlas usando el Kit de Acoplamiento de Amina Bio-Plex (Bio-Rad) según las recomendaciones del fabricante.

Los niveles de corteza de rata A β ₄₀ de corteza cerebral de rata se midieron a partir de extractos de guanidina HCl de las cortezas cerebrales de rata individuales usando un ensayo de inmunodetección basado en Luminex. Los cerebros de rata se descongelaron brevemente a 37 °C y se retiraron las regiones cerebral media y del rombencéfalo. El material remanente, que consistía principalmente en la corteza cerebral (~800 mg), se sometió al procedimiento de extracción de guanidina. Las cortezas cerebrales se añadieron a un tubo BioPur de 2 ml (Eppendorf) junto con una bola de acero revestida de cromo de 6,35 mm y 1,0 ml de tampón de homogeneización de sacarosa (HEPES 20 mM [pH 7,5], KCl 50 mM, sacarosa 50 mM, EDTA 2 mM, EGTA 2 mM complementado con inhibidores de proteasa completos [Roche, exentos de EDTA]). A continuación, las muestras se homogeneizaron por agitación durante 1,5 min a 30 ciclos/s en una mezcladora de tejidos MM300 (Retsch®). El homogenato cortical

resultante se extrajo con guanidina-HCl por mezcla de 67 μ l de homogenato con 133 μ l de Guanidina HCl 5 M, Tris HCl 50 mM (pH 8,0). Para maximizar la eficiencia de la extracción de A β , las muestras se agitaron vorticialmente y a continuación se sonicaron durante 2 minutos en un baño de hielo usando un sonicador de cuerno de copa Ultrasonics XL con un ajuste de potencia de 8 (Heat Systems, Inc.). El material insoluble se retiró por ultracentrifugación usando un rotor TLA-55 en una centrífuga de sobremesa TL-100 (Beckman) a 100.000 x g durante 30 minutos. A continuación, el sobrenadante resultante se diluyó 1:10 en guanidina HCl 5 M, Tris HCl 0,05 M (pH 8,0) para análisis de proteínas (ensayo de proteínas BCA, Pierce Biochemicals) o se sometió a ensayo puro para los niveles de A β 40. El ensayo Luminex de A β 40 de roedor se llevó a cabo como sigue a continuación. En primer lugar, se humedecieron placas de unión de filtro de 96 pocillos (Millipore, n.º de catálogo MSBVN12) con 100 μ l de tampón LA β 40 1 x (HEPES 0,05 M [pH 7,5], 0,2 % de BSA, 0,2 % de Tween-20, NaCl 0,15 M) por filtración al vacío en un colector de 96 pocillos de Millipore. El fondo de la placa se cerró herméticamente y se añadieron 100 μ l de tampón LA β 40 1 x a cada pocillo seguido de la adición de 50 μ l a cada uno de perlas G2-10:COOH (1.000 perlas/pocillo) y 50 μ l de b-Ab585 a 0,5 μ g/ml en tampón LA β 40 1 x. Se añadió Guanidina HCl a los estándares sintéticos de A β 40 de roedor con el fin de controlar el efecto de la guanidina en los extractos cerebrales en el rendimiento del ensayo. Se añadieron a cada pocillo diez microlitros de extracto cortical, estándares de A β 40 de roedor o extracto cortical de proteína precursora amiloide de ratones *knockout* (para definir la inmunorreactividad de fondo). Las placas se cubrieron y se incubaron durante una noche a 4 °C. Después de la incubación, los pocillos se despejaron al vacío y se lavaron dos veces con 100 μ l de tampón LA β 40 1 x en un colector de Millipore. Se diluyó 100 veces estreptavidina conjugada con ficoeritrina (PE-estreptavidina, BioRad) para la detección de la unión de b-Ab585 en tampón LA β 40 1 x y se añadieron 50 μ l a cada pocillo y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Se retiró la PE-estreptavidina sin unir mediante tres lavados de 100 μ l con tampón de ensayo de citocina (BioRad). Las perlas lavadas se resuspendieron en 125 μ l de tampón de ensayo de citoquina por agitación en un agitador de microplacas. Las perlas se leyeron en un sistema de conjunto de suspensión BioPlex (BioRad) con el número de perlas de la región diana establecido en 40 perlas/región y el extremo superior de la puerta DD establecido en 10.000. Los datos de fluorescencia sin procesar se analizaron usando análisis de regresión no lineal y se extrapolaron los niveles absolutos de A β 40 a partir de la curva estándar usando GraphPad Prism 4.0.2. Las cantidades absolutas de A β ₁₋₄₀ se expresan en picogramos por microgramos de proteína. Se calcularon los valores porcentuales de cambio para cada compuesto mediante la normalización del nivel cortical absoluto promedio de A β 1-40 en cada grupo de edad tratado con compuesto con respecto a los niveles corticales absolutos promedio de A β 1-40 en el control del vehículo. Los resultados comparativos se muestran en la tabla posterior. "NT" significa no sometido a ensayo.

Cambio en A β ₄₀ cortical en ratas 3 h después de una dosis oral de 10 mg/kg de compuesto						
Dióxido de iminotiazina				Iminopiridinona		
Ej. n.º	Estructura	KI BACE-1 (nM) ----- KI BACE-2 (nM)	Cambio en A β ₄₀ de corteza cerebral de rata	Estructura	Cambio en A β ₄₀ de corteza cerebral de rata	
34		0,949 ----- 0,22	-51 %		-19 %	
26		1,261 ----- 2,46	-33 %		0 %	
25		1,753 ----- 0,37	-49 %		-11 %	
36		10 ----- 4,85	-25 %		NT	

(continuación)

Cambio en A β ₄₀ cortical en ratas 3 h después de una dosis oral de 10 mg/kg de compuesto					
Dióxido de iminotiazina			Iminopirimidinona		
40di		1,05 ----- 2,15	-38 %		+5 %
35		3,0 ----- 0,45	NT		NT
173		4,88 ----- 0,47	-27 %		-3 %
40ai		1,64 ----- 1,99	-51 %		

Permeabilidad bidireccional de Caco-2

Se ha descubierto que los compuestos de la invención exhiben inesperadamente una susceptibilidad reducida a la evacuación mediante glicoproteína P (P-gp) frente a los compuestos que tienen un resto de iminopirimidinona que son de otro modo estructuralmente idénticos. Pgp se encuentra, entre otras ubicaciones, en la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad reducida a la evacuación mediante esta proteína es una característica deseable de los compuestos que actúan centralmente (A. Schinkel Advanced Drug Delivery Reviews 1999, 36, 179-194). Se usaron los siguientes procedimientos. Los resultados se muestran en la tabla posterior.

Permeabilidad bidireccional de Caco-2

La permeabilidad bidireccional con potencial de evacuación de compuestos seleccionados de la invención frente a iminopirimidinonas de otro modo estructuralmente idénticas (denominados colectivamente compuestos de ensayo, mostrados en la tabla posterior) se evaluaron usando la línea celular Caco-2. Las células de Caco-2 se mantuvieron en DMEM (Medio Eagle Modificado por Dulbecco) que contenía un 10 % de suero bovino fetal, un 1 % de aminoácidos no esenciales, L-glutamina 2 mM y un 1 % de penicilina-estreptomicina en una incubadora a ~37 °C en una atmósfera de un 5 % de CO₂ y aproximadamente un 90 % de humedad relativa. El medio de cultivo celular se cambió tres veces cada semana. Las monocapas de células Caco-2 se hicieron crecer en filtros de tereftalato de polietileno usando Placas de Inserción de Cultivo Celular de 24 pocillos BD Falcon™ (0,33 cm² de área de inserción, tamaño de poro de 1 µm; BD BioSciences, Bedford, MA). El medio de cultivo de la placa se cambió cada dos días hasta que se usó para el experimento de transporte (21-28 días después de la siembra).

El tampón de transporte (TM) fue solución salina de Hank equilibrada (HBSS) con HEPES 10 mM y glucosa 25 mM (pH 7,4) para dosificación y TM con un 4 % de albúmina de suero bovino para receptor (pH 7,4). La permeabilidad bidireccional de los compuestos de ensayo se sometió a ensayo a concentraciones de 1, 10 y 100 µM y se midió por triplicado con una incubación de 2 h. La integridad de la monocapa de células se monitorizó con resistencia eléctrica transepitelial pre y post-experimental y permeabilidad de Amarillo Lucifer (LY) post-experimental con 1 h de incubación. Las muestras de artículo de ensayo se analizaron usando LC-MS/MS y la concentración de LY se midió usando un Lector de Bio Ensayo Perkin Elmer HTS 7000 Plus (Waltham, MA) con una longitud de onda de excitación y emisión de 485 nm y 538 nm, respectivamente.

Los valores de permeabilidad aparente, recuperación y relación de evacuación se calcularon usando las siguientes ecuaciones:

$$P_{app}(nm/s) = \frac{dM/dt}{S * C_0} = \frac{dC_R/dt * V_R}{S * C_0} * 10^7$$

$$\text{Relación de evacuación} = \frac{P_{app_BL \text{ a } AP}}{P_{app_AP \text{ a } BL}}$$

$$\text{Recuperación total (\%)} = \frac{C_{D,final}}{C_0} \times 100 + \frac{\text{Cantidad acumulada de receptor}}{C_0 * V_D} \times 100$$

donde,

dC_R/dt : pendiente de la concentración acumulada en el compartimento receptor frente al tiempo de incubación (µM · s⁻¹)
 C_{0hr} : concentración de donador (µM) inmediatamente después de la dosificación
 $C_{D, final}$: concentración de donador (µM) al final de incubación
 S : área superficial de membrana (cm²)
 V_D : volumen del compartimento donador (ml)
 V_R : volumen del compartimento receptor (ml)
 $P_{app_BL \text{ a } AP}$: permeabilidad de transporte desde basolateral (BL) a apical (AP)
 $P_{app_AP \text{ a } BL}$: permeabilidad de transporte desde AP a BL

Evaluación de la inhibición de evacuación de P-gp usando el ensayo de permeabilidad bidireccional de Caco-2

Se llevó a cabo un estudio preliminar para evaluar los compuestos de la tabla posterior como sustratos potenciales de P-gp usando el ensayo de transporte bidireccional de Caco-2. Se usó digoxina como sonda de sustrato de P-gp. La solución de dosificación de ³H-digoxina se preparó por dilución de una solución de trabajo de digoxina en DMSO con TM y/o las soluciones de inhibidor y valoración con ³H-digoxina (la concentración final de digoxina fue 5 µM con radiactividad de 0,5 µCi/ml). Se prepararon dos concentraciones de los compuestos de ensayo (5 y 50 µM) por dilución de una solución de trabajo de DMSO con TM (pH 7,4). Se midió la permeabilidad bidireccional de Caco-2 de ³H-digoxina con o sin compuesto de ensayo como inhibidor como se describe en la sección de permeabilidad

bidireccional de Caco-2. La radiactividad total para cada muestra se contó usando un Analizador de Centelleo Líquido Packard 2250CA Tri-Carb.

El porcentaje de inhibición de evacuación de digoxina se calculó usando la siguiente ecuación:

5

$$\% \text{ _Inhibición} = \left(1 - \frac{P_{app_BL \text{ a AP}}^{inhibidor} - P_{app_AP \text{ a BL}}^{inhibidor}}{P_{app_BL \text{ a AP}} - P_{app_AP \text{ a BL}}} \right) * 100$$

donde,

$P_{app_BL \text{ a AP}}$: permeabilidad digoxina de transporte desde BL a AP

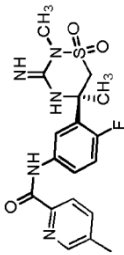
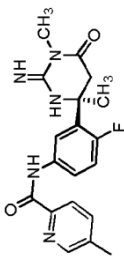
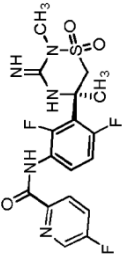
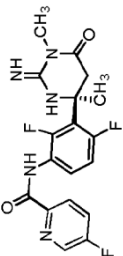
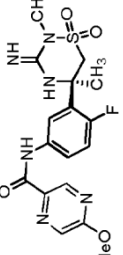
$P_{app_AP \text{ a BL}}$: permeabilidad digoxina de transporte desde AP a BL

$P_{app_BL \text{ a AP}}^{inhibidor}$: permeabilidad de digoxina con inhibidor de transporte desde BL a AP: permeabilidad de digoxina con inhibidor de transporte desde AP a BL

10

Permeabilidad (AP→BL) y relación de evacuación en células Caco-2 (AP = apical, BL = basolateral)						
Dióxido de iminopirimidina				Iminopirimidinona		
Ej. n.º	Estructura	AP→BL en Caco-2 (nm/s)	Relación de evacuación en Caco-2	Comp. n.º	AP→BL en Caco-2 (nm/s)	Relación de evacuación en Caco-2
34		118	3,1		0	NA
26		89	2,9		17	11,3
25		128	2,4		22	10,6
36		54	3,3		11	12,9
40di		136	2,0		65	3,2

(continuación)

Permeabilidad (AP→BL) y relación de evacuación en células Caco-2 (AP = apical, BL = basolateral)						
Dióxido de iminotiadiazina				Iminopirimidinona		
Ej. n.º	Estructura	AP→BL en Caco-2 (nm/s)	Relación de evacuación en Caco-2	Comp. n.º	AP→BL en Caco-2 (nm/s)	Relación de evacuación en Caco-2
35		151	2,1		0	NA
173		126	2,2		25	6,1
40ai		133	1,8	NA		

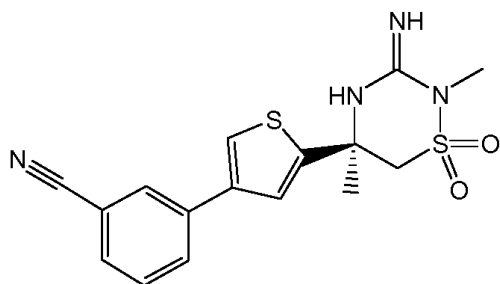
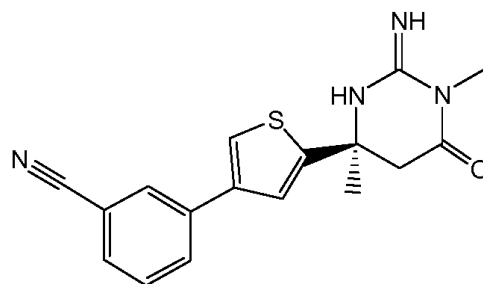
Estabilidad de solución

Se ha descubierto, sorprendente y ventajosamente, que los compuestos de dióxido de iminotiadiazina de la invención exhiben una estabilidad de solución mejorada (por ejemplo, por resistencia a la hidrólisis) en comparación con las iminopirimidinonas estructuralmente similares. Se usaron los siguientes procedimientos comparativos. Los resultados se informan como los Ejemplos A y B posteriores.

Se preparó una solución de trabajo de 1,05 mg/ml (5 ml) del **Ej. 45** en MeOH. Se tomaron 1,25 ml de la solución de trabajo y se diluyeron hasta 25 ml con la adición de 23,75 ml de tampón fosfato 10 mM (pH 7,4)/MeOH (70/30 v/v). Esta nueva solución se dividió en tres. Esta nueva solución se dividió en tres. Una solución se incubó a 4 °C, otras se incubó a 25 °C y la tercera se incubó a 40 °C. Cada solución se analizó por LC/MS después del día 1, día 2 y día 6 y se compararon con una curva de calibración estándar para el **Ej. 45**.

Ejemplo A: estudios de estabilidad que comparan el Ejemplo 45 con el Compuesto Z: (ilustrativo)

En el siguiente estudio, se midió la estabilidad de solución del compuesto del Ejemplo 45 y se comparó con la del compuesto Z. El compuesto del Ejemplo 45 es un compuesto de dióxido de iminotiadiazina de la invención. El compuesto Z es el compuesto de iminopirimidinona correspondiente. Las estructuras del compuesto del Ejemplo 45 y del Compuesto Z se muestran a continuación. Se realizaron estudios en tampón acuoso a pH 7,4 que contenía metanol a 4 °C, 25 °C y 40 °C. A 4 °C, el compuesto del Ejemplo 45 mostró un 0,93 % de degradación después de 6 días mientras que el Compuesto Z mostró un 18,3 % de degradación después de 1 día. A 25 °C, el compuesto del Ejemplo 45 mostró un 7,4 % de degradación después de 6 días mientras que el Compuesto Z mostró un 53,87 % de degradación. A 40 °C, el compuesto del Ejemplo 45 mostró un 30,71 % de degradación después de 6 días mientras que el Compuesto Z mostró un 79,93 % de degradación después de 1 día.

**Ejemplo 45****Compuesto Z**
(Documento US20060111370)

Estabilidad de solución para el Ej. 45 a pH 7,4					
Condiciones	4 °C				
Número de lote	7				
Tiempo, días	Inicial	1	2	6	
Ensayo (% área)	99,82	99,69	99,04	98,89	
25 °C					
Condiciones	25 °C				
Ensayo (% área)	99,82	98,45	96,07	92,43	
40 °C					
Condiciones	40 °C				
Ensayo (% área)	99,82	96,32	89,70	69,11	-
a: resultados mediante normalización del área ND = no detectado. (-) representa > 20 % de degradación					

Estabilidad de solución para el Compuesto Z a pH 7,4					
Condiciones	4 °C				
Número de lote	7				
Tiempo, días	Inicial	1	2	6	

(continuación)

Estabilidad de solución para el Compuesto Z a pH 7,4					
Ensayo (% área)	88,15	69,84	-	-	-
Condiciones	25 °C				
Ensayo (% área)	88,15	34,28	-	-	-
Condiciones	40 °C				
Ensayo (% área)	88,15	8,22	-	-	-
a: RRT aproximado para compuestos relacionados. Resultados mediante normalización del área ND = no detectado. (-) representa > 20 % de degradación					

Las soluciones de trabajo de los compuestos ensayados se prepararon por disolución de aproximadamente 3 mg de cada compuesto en 3 ml de acetonitrilo. Los estándares para los compuestos de ensayo se prepararon por disolución de 1 ml de la solución de trabajo con una cantidad adicional de 4 ml de acetonitrilo. Estos estándares se almacenaron a 4 °C. Las muestras se prepararon por dilución de 1 ml de la solución de trabajo con 4 ml de tampón fosfato 50 mM a pH 7,4. Estas muestras se almacenaron a 25 °C en ausencia de luz. Los estándares y las muestras se realizaron por LC/MS inicialmente y en el día 1, el día 4, y el día 6.

10 Condiciones de HPLC:

Fase móvil A: tampón acetato amónico 10 mM a pH 5:metanol (90:10)
 Fase móvil B: tampón acetato amónico 10 mM a pH 5:metanol (10:90)
 Columna: Zorbax SB-Fenil 4,6 x 50 mm, 1,8 µm
 Temperatura de columna: 40 °C
 Flujo: 0,8 ml/min.

Gradiente:

Tiempo (min)	% B
0	40
9	100
11	100
Detectores: UV a 220 nm y 236 nm	

15 MS, ionización ES, modo positivo, para identificación solo en el punto de tiempo final.

Los términos indicados en las tablas posteriores tienen los siguientes significados:
 % área es la integración del pico de HPLC que indica el software Waters Empower II.

20 RRT es el tiempo de retención relativo del nuevo producto comparado con el estándar del compuesto de ensayo.

La fórmula para RRT es:

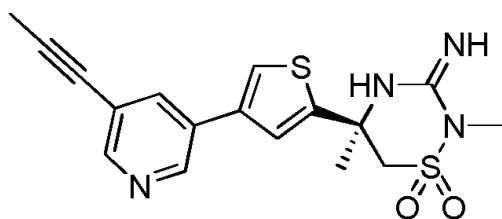
$$\frac{\text{Tiempo de retención del nuevo producto}}{\text{Tiempo de retención del estándar}}$$

25 M + 1 es la masa observada incluyendo la protonación (+ 1 unidad de masa).

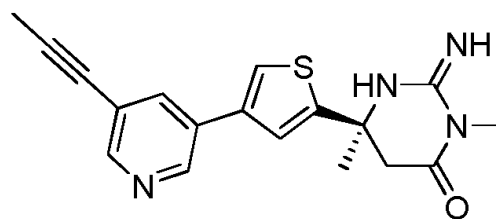
ND representa ningún pico detectado por el detector de UV.
 * representa ningún ion detectado por espectrómetro de masas.

30 **Ejemplo B: estudios de estabilidad que comparan el Ejemplo 47 con el Compuesto Y:** (ilustrativo)

En el siguiente estudio, En el siguiente estudio, se midió la estabilidad de solución del compuesto del Ejemplo 47 y se comparó con la del Compuesto Y. El compuesto del Ejemplo 47 es un compuesto de dióxido de iminotiadiazina de la invención. El compuesto Y es el compuesto de iminopirimidinona correspondiente. Las estructuras del compuesto del Ejemplo 47 y del Compuesto Y se muestran a continuación. Se realizaron estudios en tampón a pH 7,4 a 25 °C. En estas condiciones, el compuesto del Ejemplo 47 mostró un 0 % de producto de hidrólisis después de 6 días mientras que Compuesto Y mostró un 12,45 % de producto de hidrólisis.



Ejemplo 47



Compuesto Y

(Documento US 20070287692)

Ejemplo 20: PM de la base libre = 374,09

5

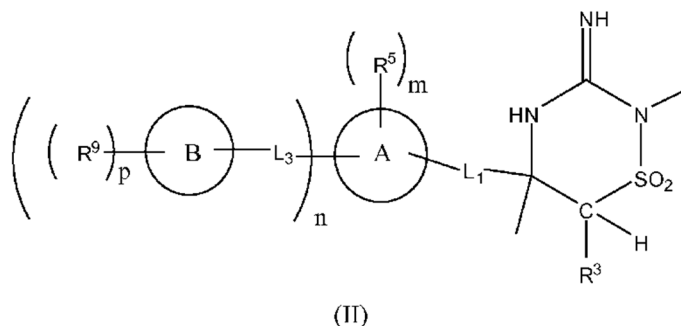
	Descripción del pico	RRT	M + 1	% área, inicial	% área, Día 1	% área, Día 4	% área, Día 6
Estándar	Ejemplo 47	1,00	375,10	98,53	98,55	98,52	98,52
	Desconocido	1,49	*	1,47	1,45	1,48	1,48
Muestra a pH 7,4	Ejemplo 47	1,00	375,10	98,55	98,56	98,53	98,53
	Desconocido	1,49	*	1,45	1,44	1,47	1,47

Compuesto Y: PM de la base libre = 338,12

	Descripción del pico	RRT	M + 1	% área, inicial	% área, Día 1	% área, Día 4	% área, Día 6
Estándar	Compuesto Y	1,00	339,15	100,0	100,0	100,0	100,0
Muestra a pH 7,4	Compuesto Y	1,00	339,10	99,36	96,89	93,02	87,55
	Producto de hidrólisis	0,76	357,10	0,64	3,11	6,98	12,45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o un estereoisómero de dicho compuesto o de dicho tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo dicho compuesto la Fórmula (II) estructural:



en donde:

-L₁- representa un enlace;

-L₃- es -C(O)NH-;

m, n y p son, cada uno, números enteros seleccionados de manera independiente, en donde:

m es 0 o más;

n es 1; y

p es 0 o más,

en donde el valor máximo de la suma de m y n es el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles disponibles en el anillo A y en donde el valor máximo de p es el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles disponibles en el anillo B;

R³ es H;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indazolilo, indolilo y tienopirazolilo;

cada grupo R⁵ (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo;

cada R⁷ (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, arilalquil-, heteroarilo, heteroarilalquil-, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquil-;

cada R⁸ (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo, arilalquil-, heteroarilo, heteroarilalquil-, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquil-;

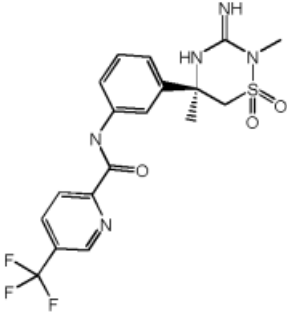
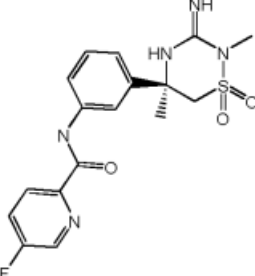
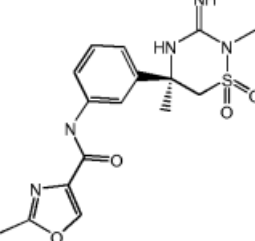
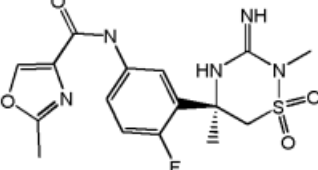
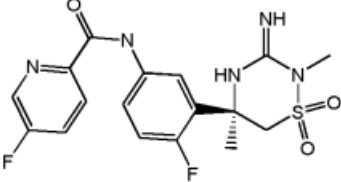
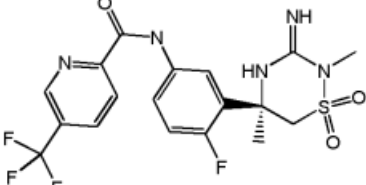
el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, pirrolopiridilo y pirrolopirimidinilo; y

cada grupo R⁹ (cuando está presente) se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en halógeno, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, bencilo y cicloalquilo.

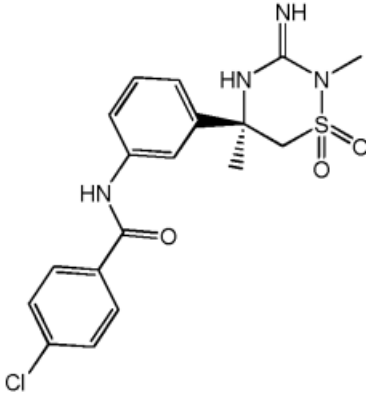
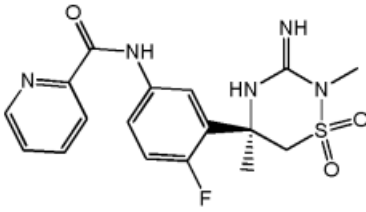
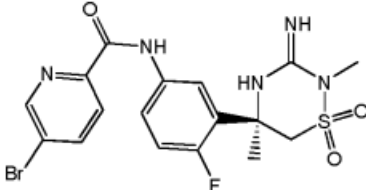
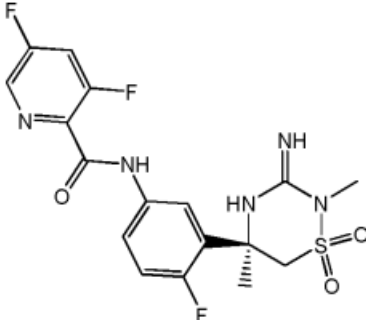
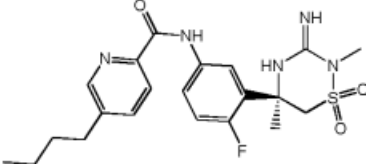
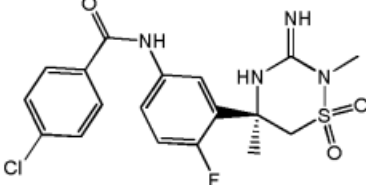
2. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o un estereoisómero de dicho compuesto o de dicho tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

Ej. N.º	Estructura
20	

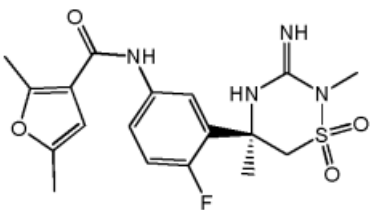
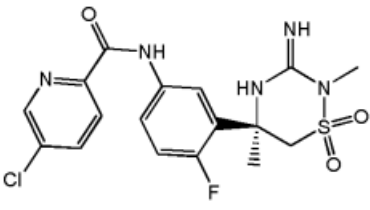
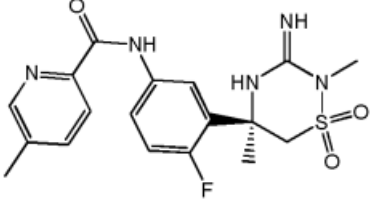
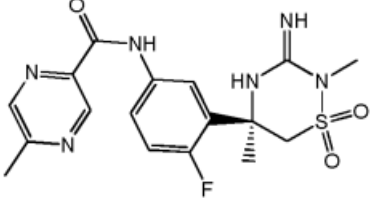
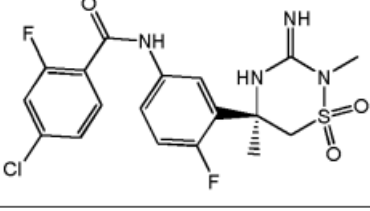
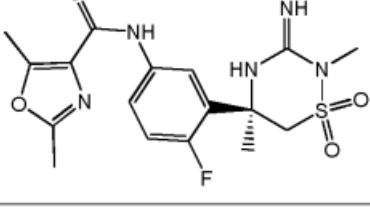
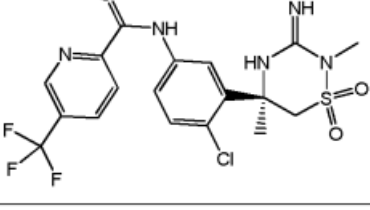
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	

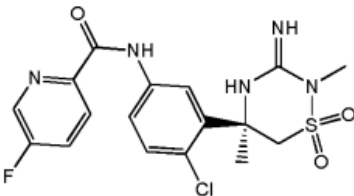
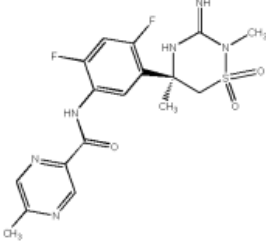
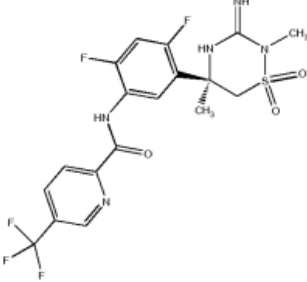
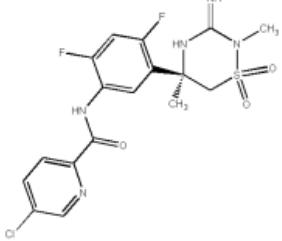
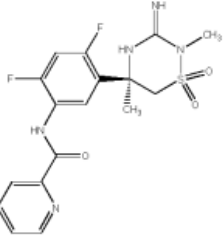
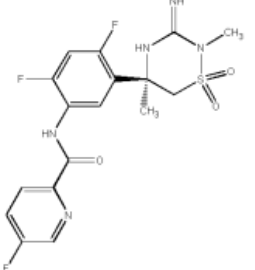
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
27	
28	
29	
30	
31	
32	

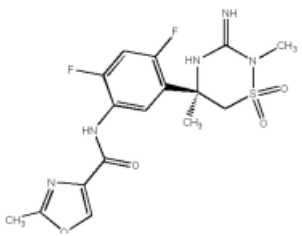
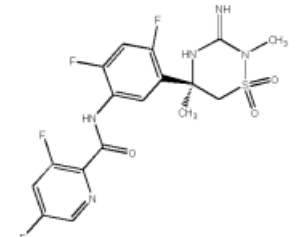
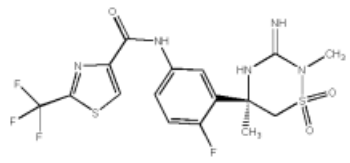
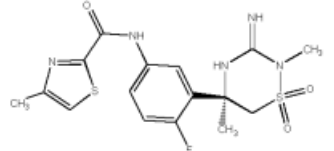
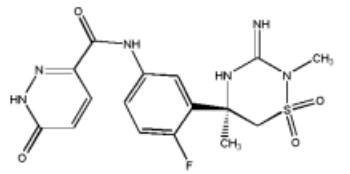
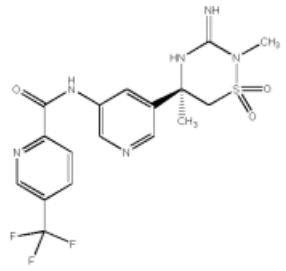
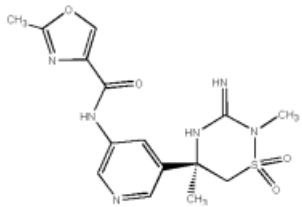
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

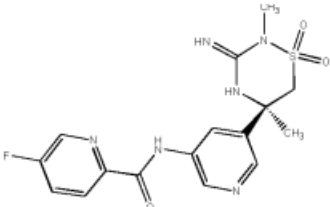
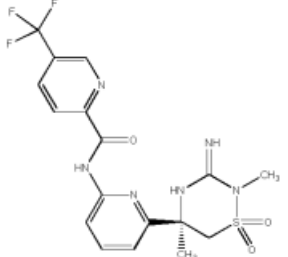
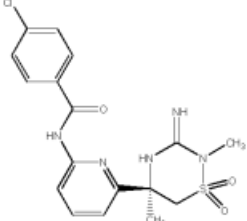
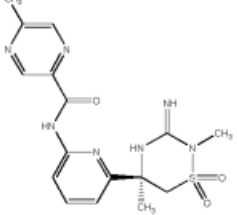
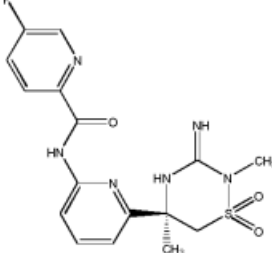
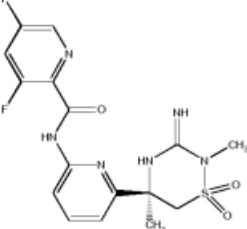
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40	
40a	
40b	
40c	
40d	
40e	

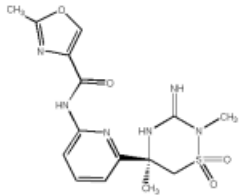
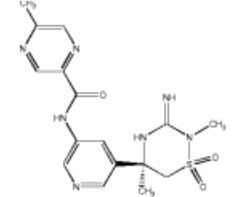
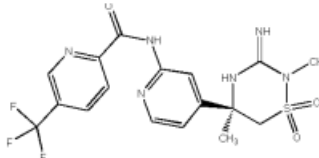
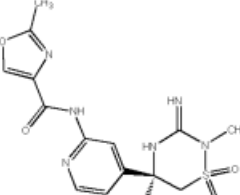
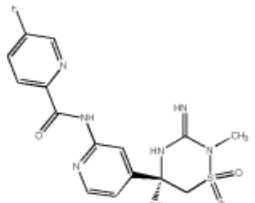
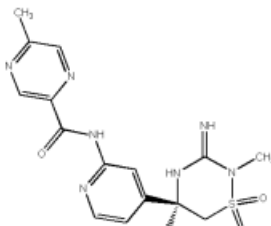
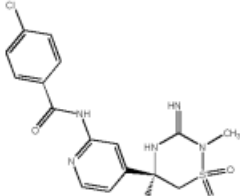
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40f	
40g	
40h	
40i	
40j	
40k	
40l	

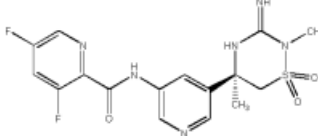
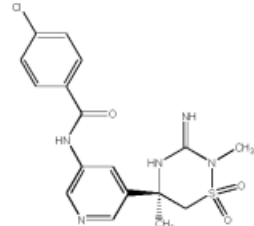
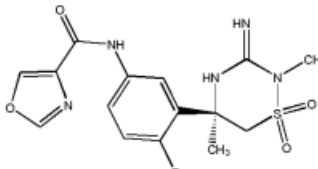
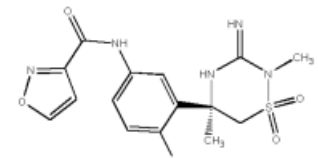
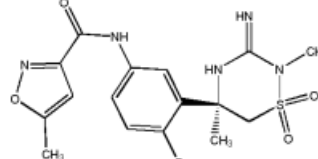
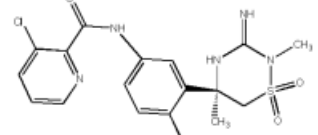
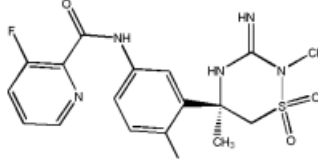
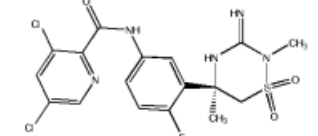
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40m	
40n	
40o	
40p	
40q	
40r	

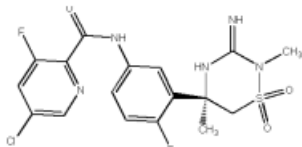
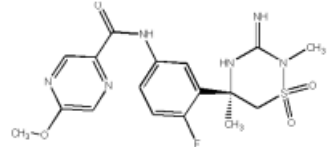
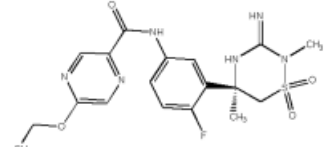
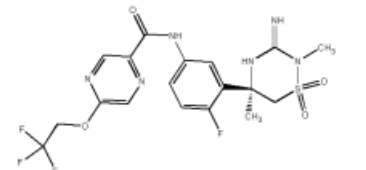
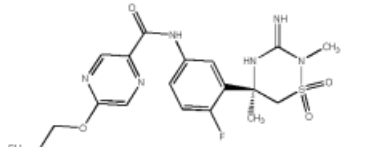
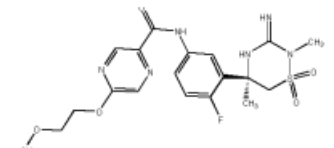
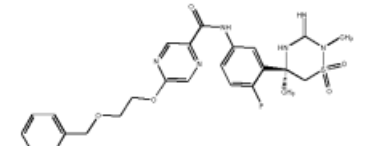
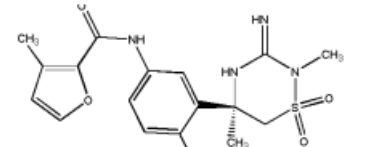
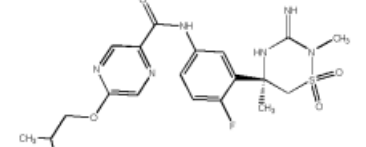
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40s	
40t	
40u	
40v	
40w	
40x	
40y	

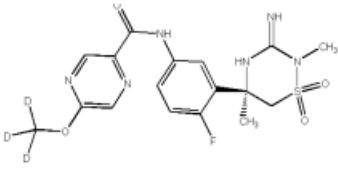
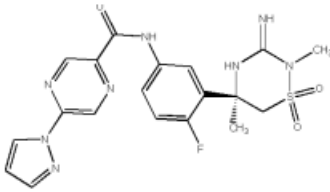
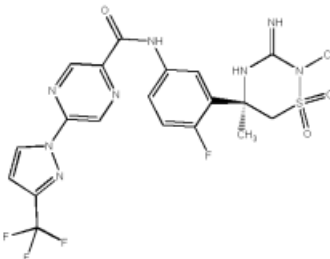
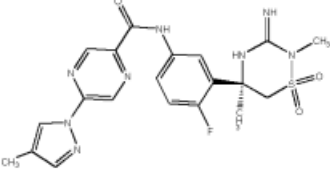
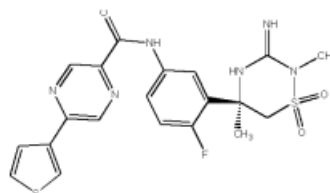
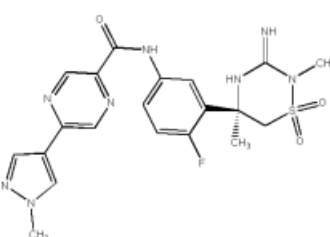
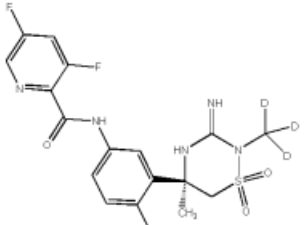
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40z	
40aa	
40ab	
40ac	
40ad	
40ae	
40af	
40ag	

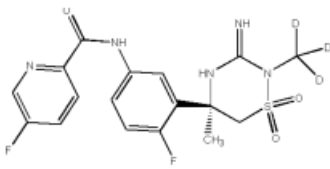
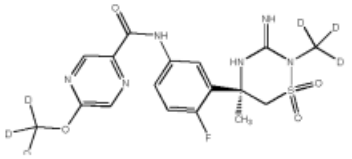
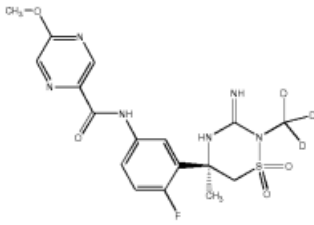
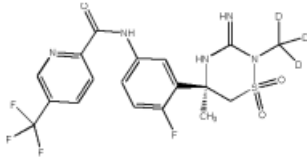
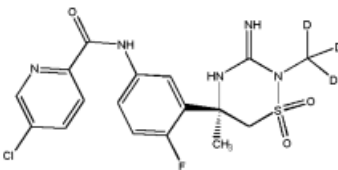
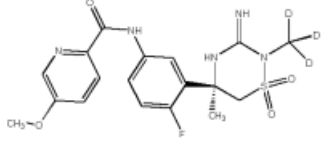
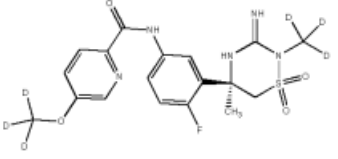
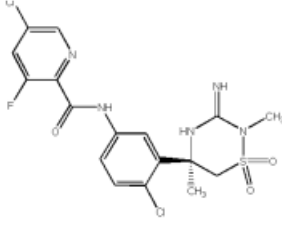
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ah	
40ai	
40aj	
40ak	
40al	
40am	
40an	
40ao	
40ap	

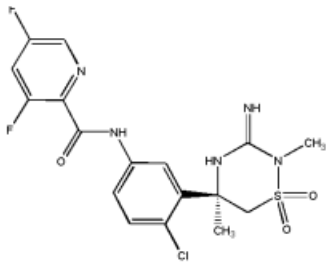
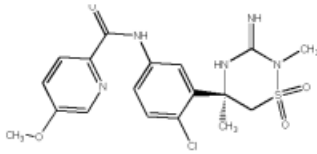
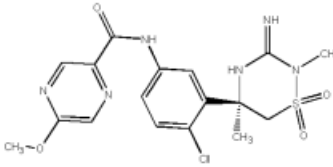
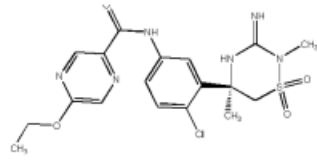
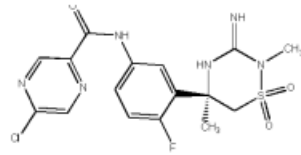
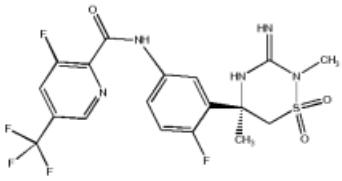
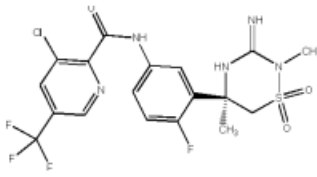
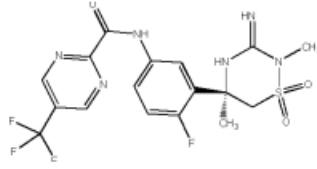
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40aq	
40ar	
40as	
40at	
40au	
40av	
40aw	

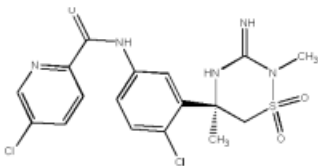
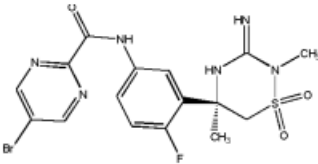
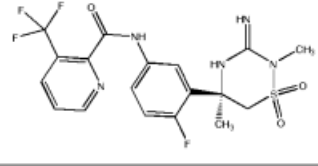
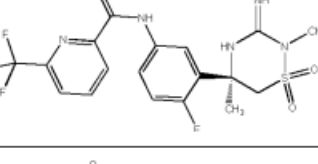
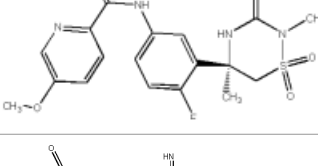
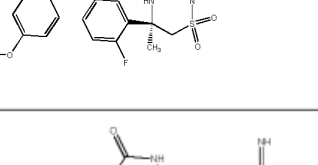
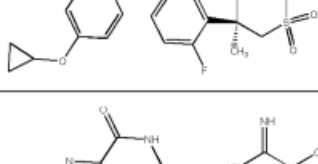
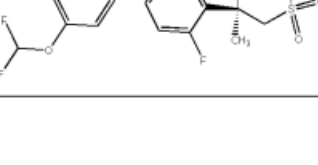
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ax	
40ay	
40az	
40ba	
40bb	
40bc	
40bd	
40bq	

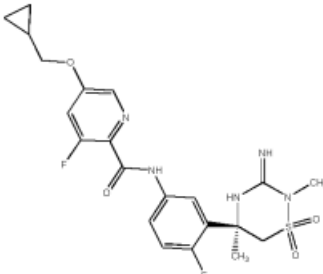
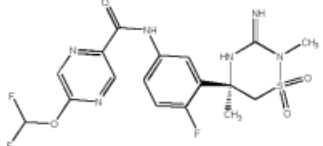
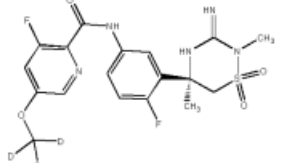
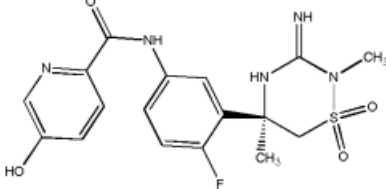
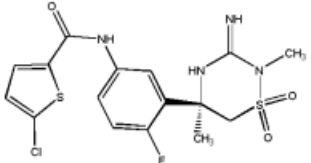
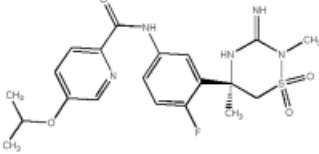
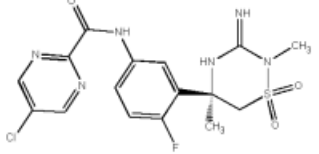
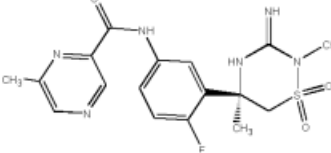
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40br	
40bs	
40bt	
40bu	
40bv	
40bw	
40bx	
40by	

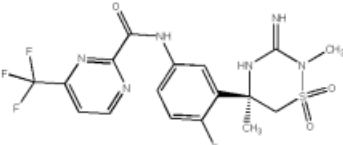
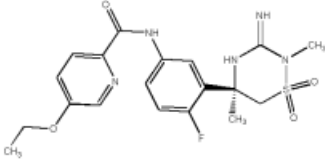
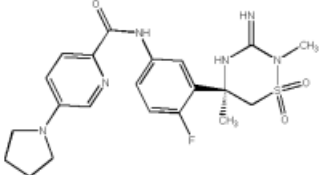
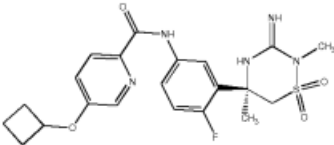
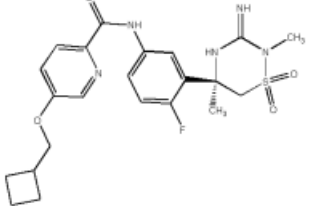
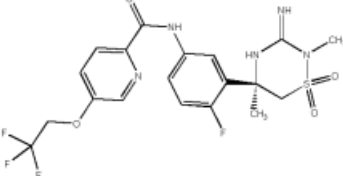
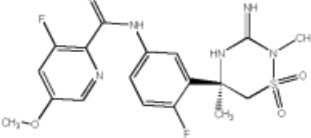
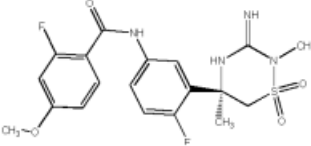
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40bz	
40ca	
40cb	
40cc	
40cd	
40ce	
40cf	
40cg	

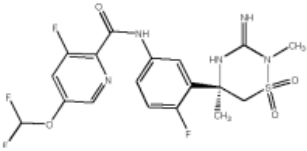
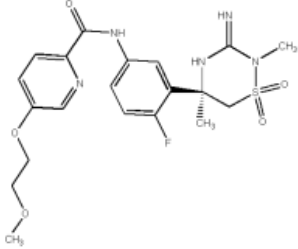
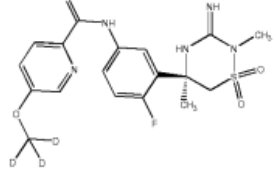
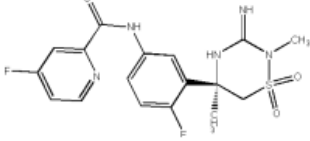
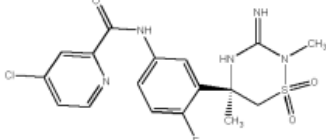
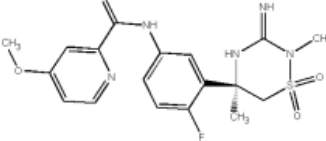
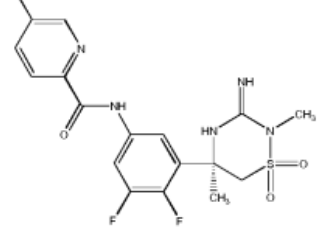
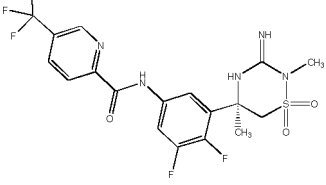
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ch	
40ci	
40cj	
40ck	
40cl	
40cm	
40cn	
40co	

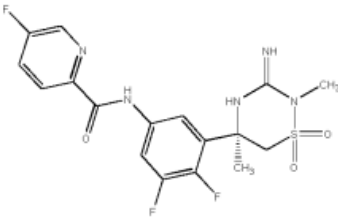
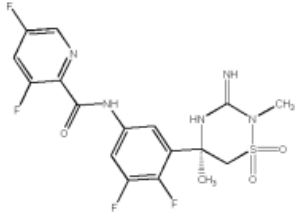
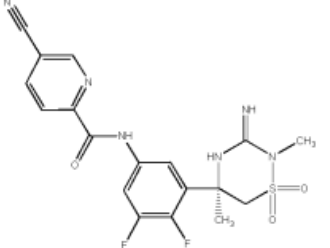
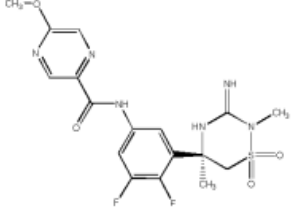
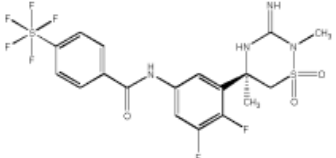
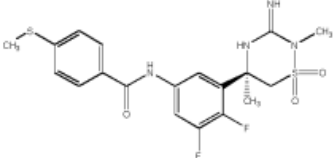
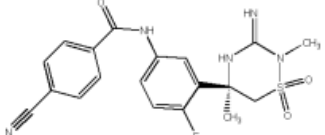
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40cp	
40cq	
40cr	
40cs	
40ct	
40cu	
40cv	
40cw	

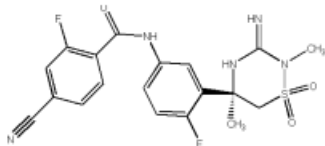
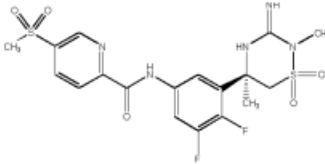
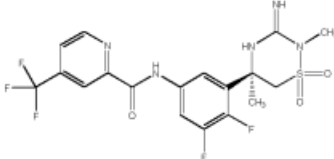
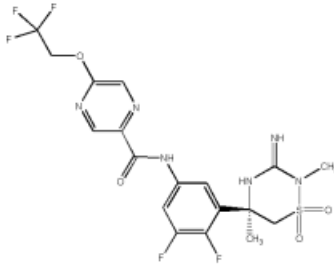
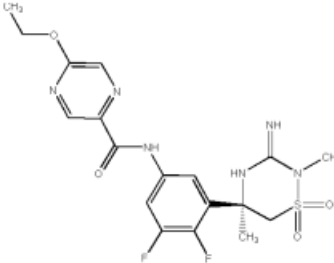
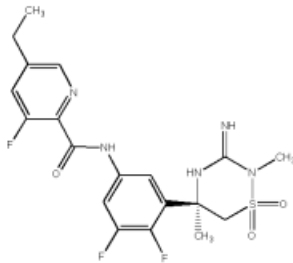
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40cx	
40cy	
40cz	
40da	
40db	
40dc	
40dd	
40de	

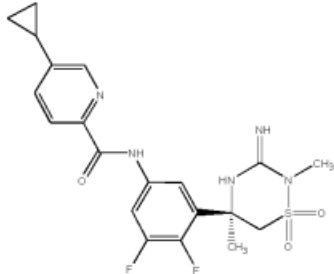
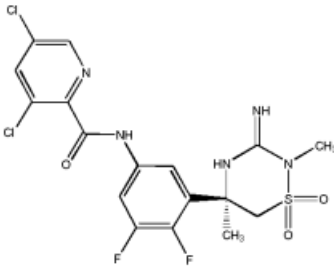
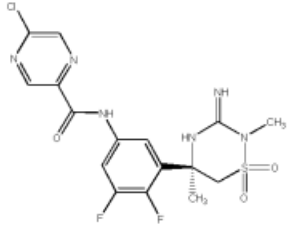
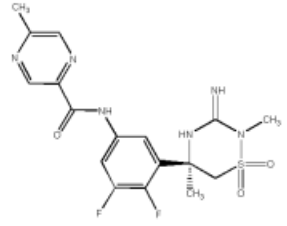
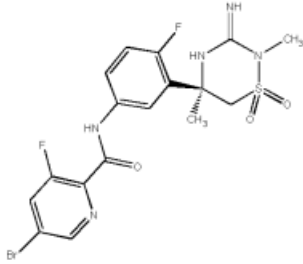
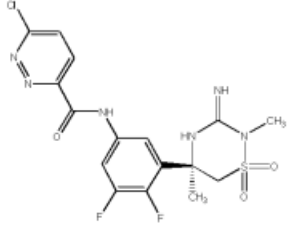
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40df	
40dg	
40dh	
40di	
40dj	
40dk	
40dm	

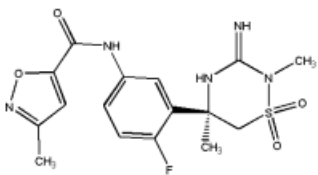
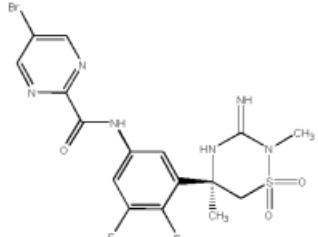
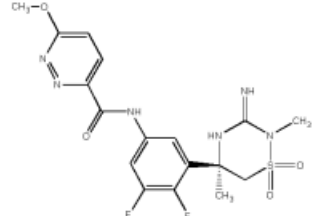
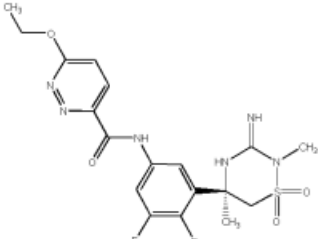
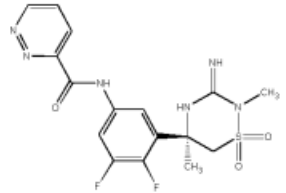
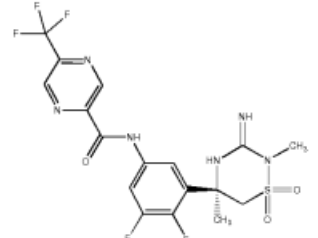
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40dn	
40do	
40dt	
40dv	
40dw	
40dx	

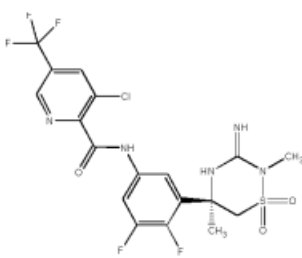
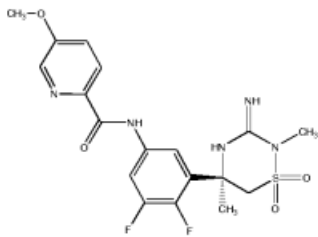
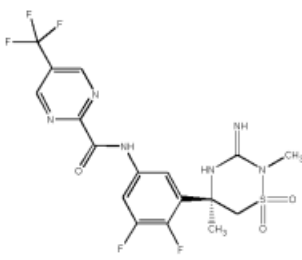
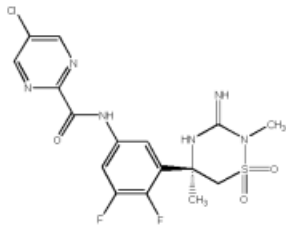
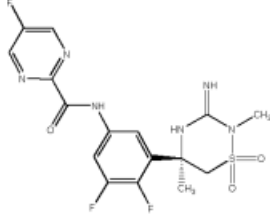
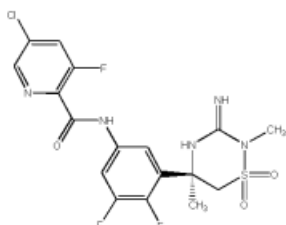
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40dy	
40dz	
40ea	
40eb	
40ec	
40ed	

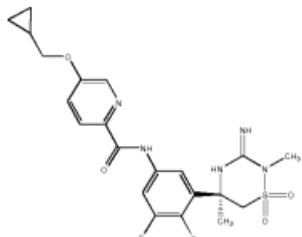
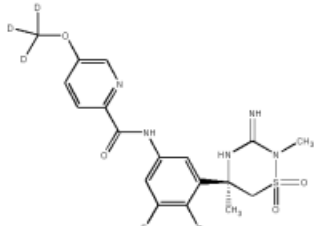
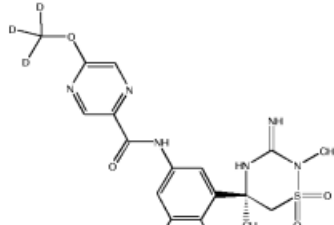
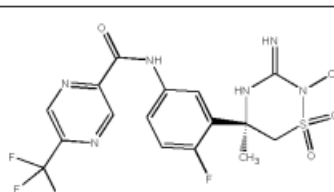
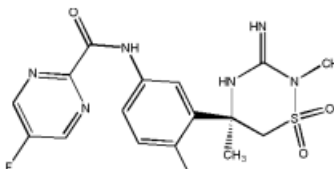
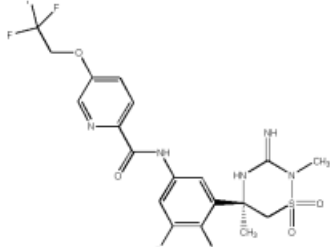
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ee	
40ef	
40eg	
40eh	
40ei	
40ej	

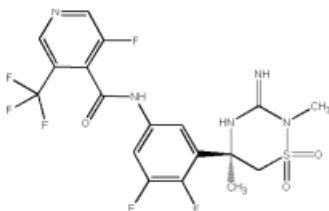
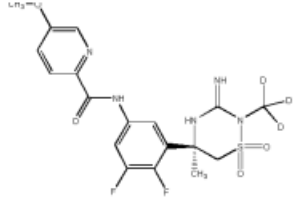
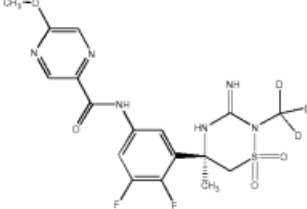
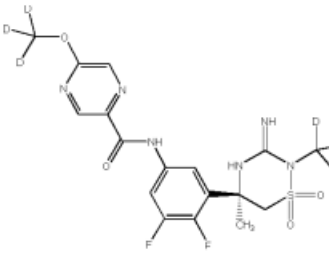
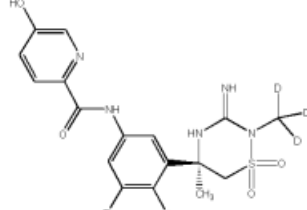
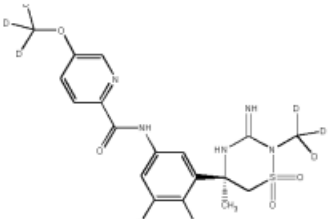
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ek	
40el	
40em	
40en	
40eo	
40ep	

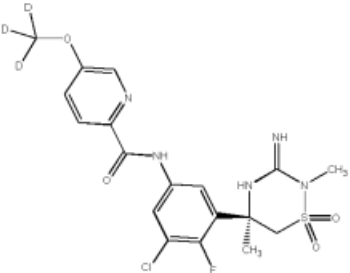
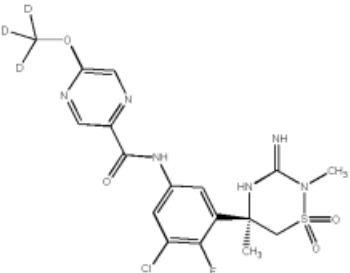
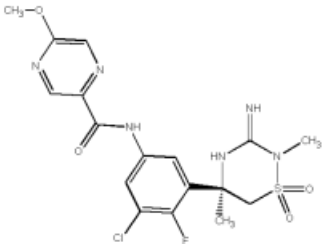
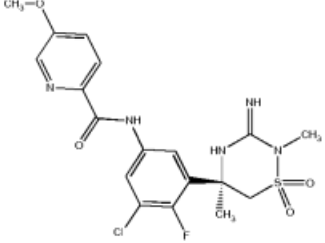
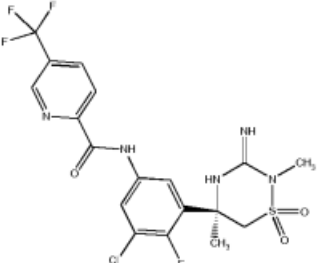
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40eq	
40es	
40et	
40eu	
40ev	
40ew	

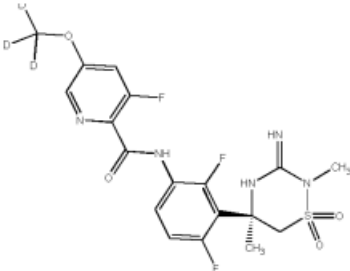
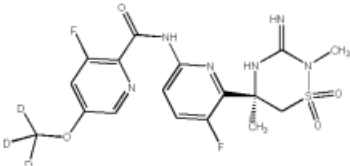
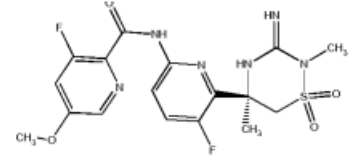
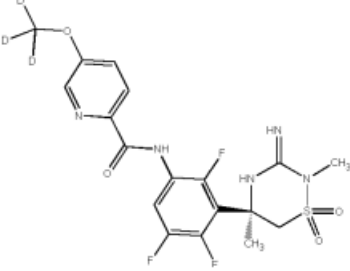
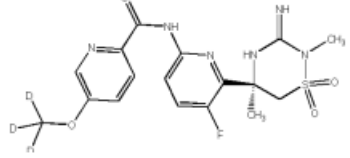
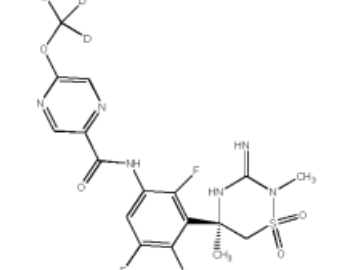
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ex	
40ez	
40fa	
40fb	
40fc	
40fd	

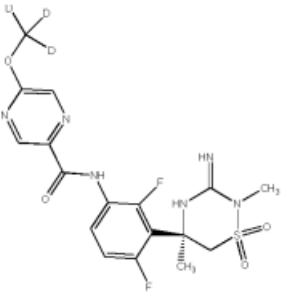
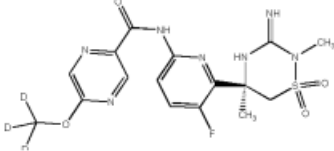
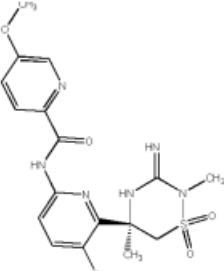
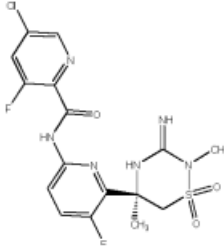
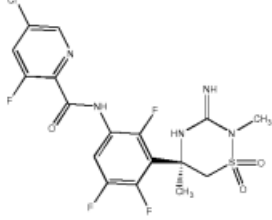
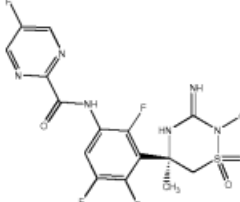
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ff	
40fg	
40fh	
40fi	
40fj	

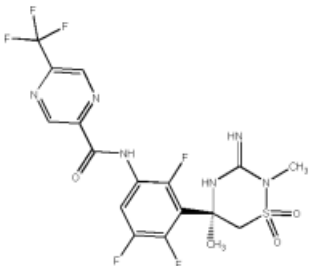
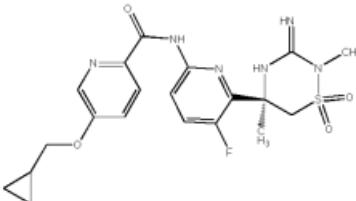
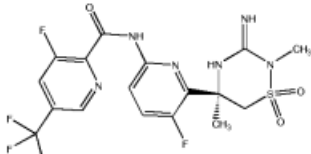
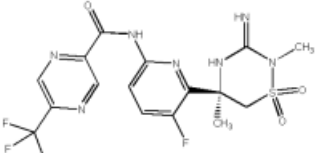
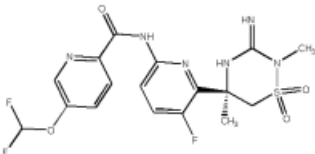
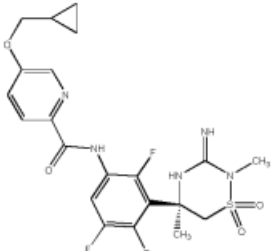
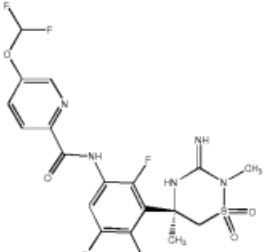
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40fk	
40fl	
40fm	
40fn	
40fo	
40fp	

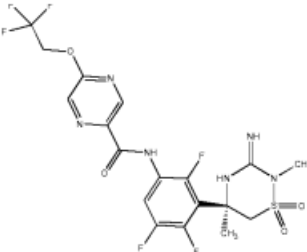
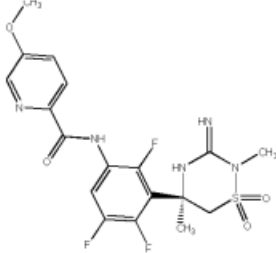
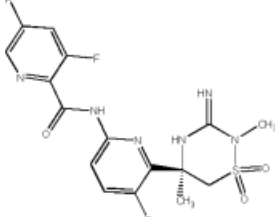
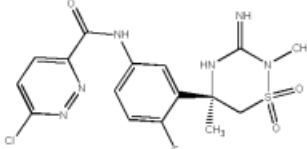
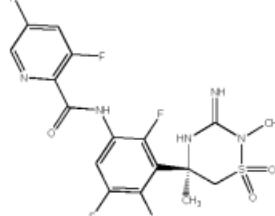
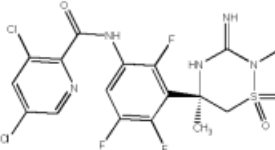
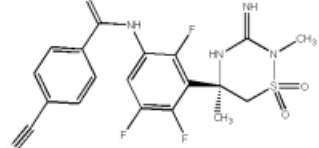
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40fq	
40fr	
40fs	
40ft	
40fu	
40fv	

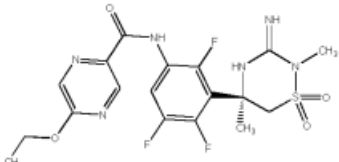
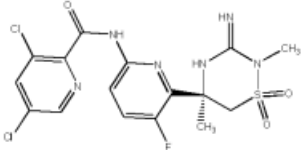
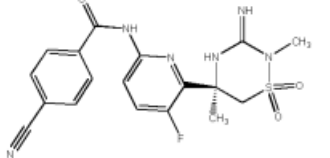
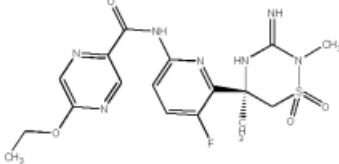
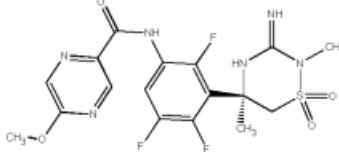
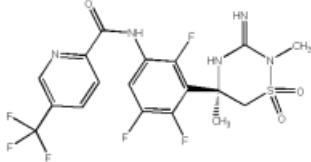
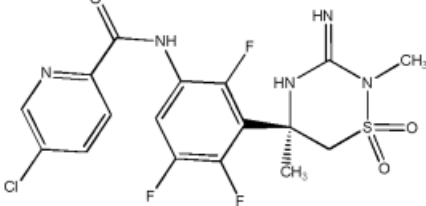
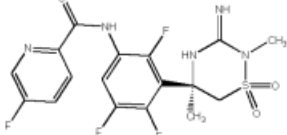
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40fw	
40fx	
40fy	
40fz	
40ga	
40gb	
40gc	

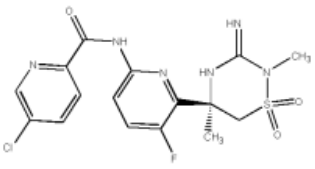
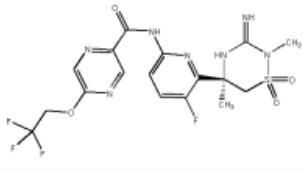
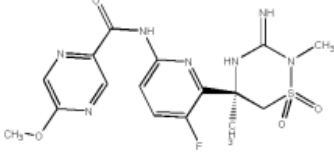
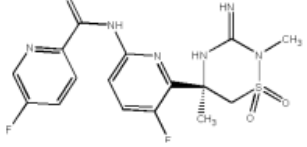
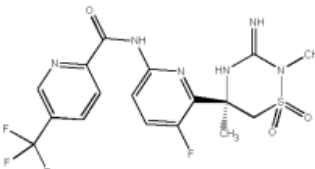
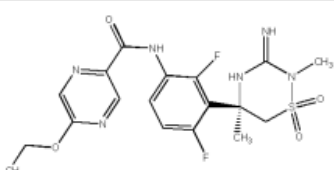
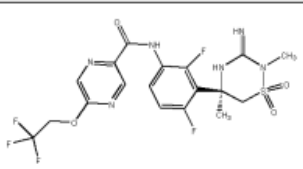
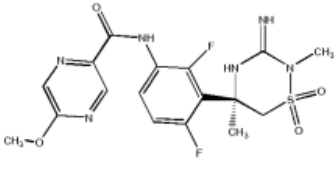
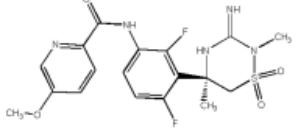
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40gd	
40ge	
40gf	
40gg	
40gh	
40gi	
40gj	

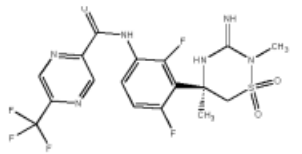
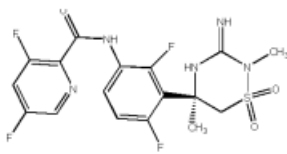
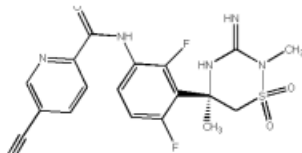
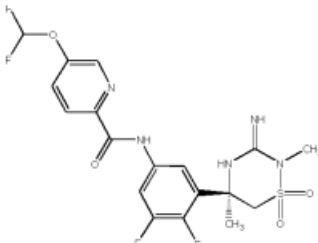
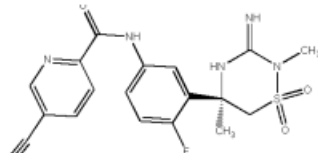
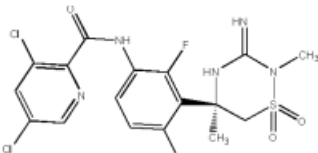
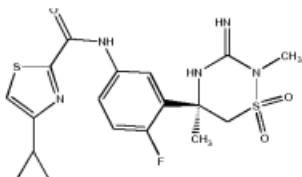
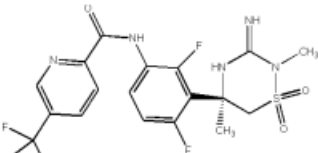
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40gk	
40gl	
40gm	
40gn	
40go	
40gp	
40gq	
40gr	

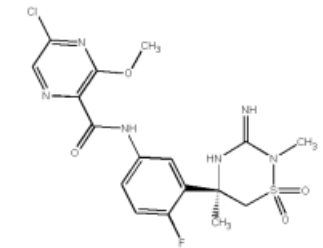
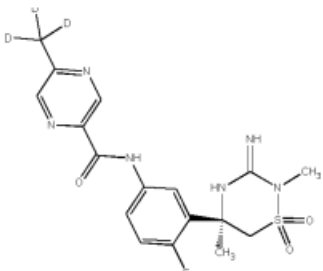
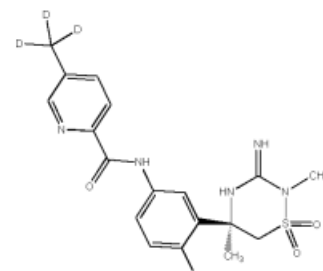
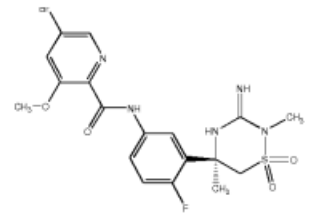
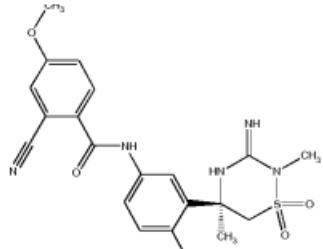
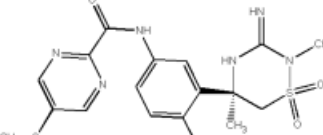
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40gs	
40gt	
40gu	
40gv	
40gw	
40gx	
40hd	
40hi	
40hj	

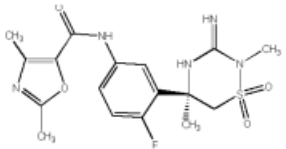
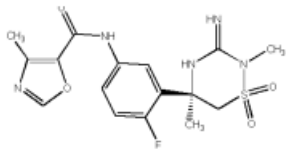
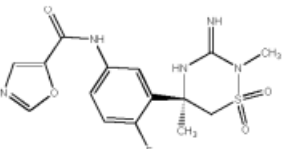
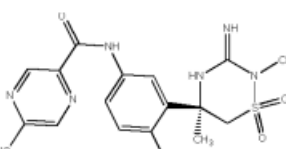
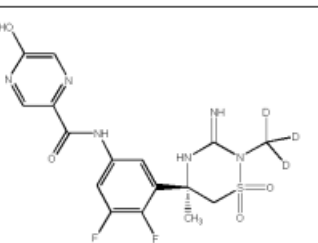
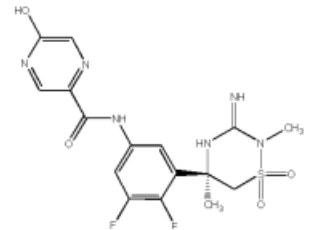
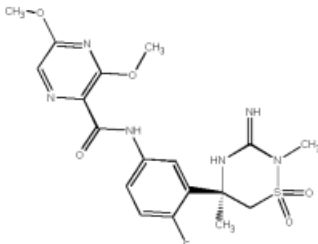
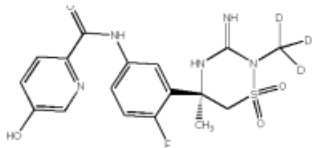
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40hk	
40hl	
40hm	
40hn	
40ho	
40hp	
40hq	
40hr	

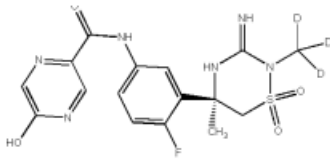
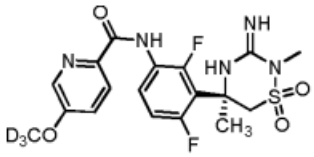
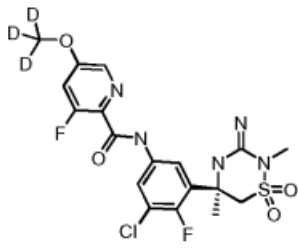
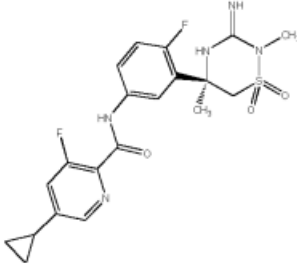
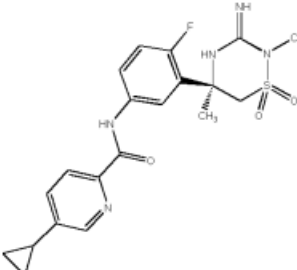
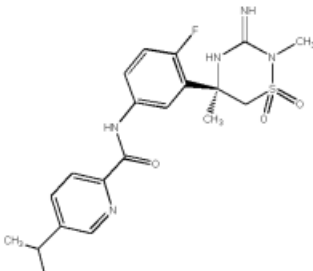
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40hs	
40ht	
40hu	
40hv	
40hw	
40hx	

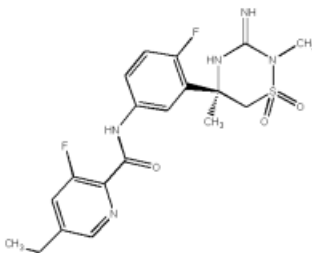
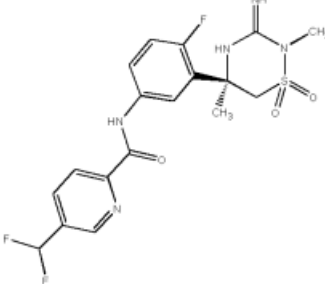
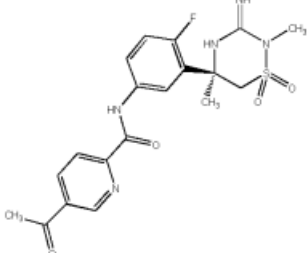
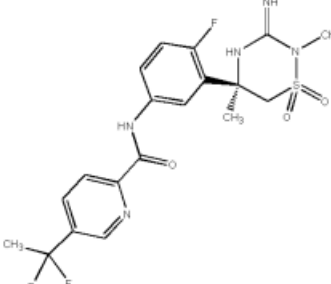
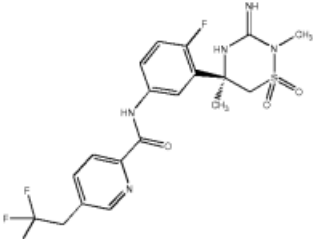
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40hy	
40hz	
40ia	
40ib	
40ic	
40id	
40ie	
40if	

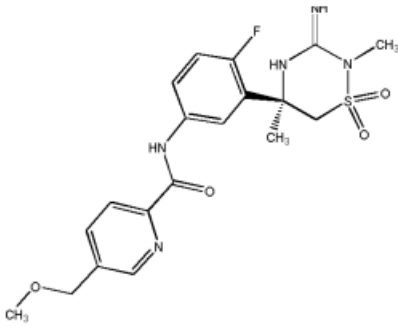
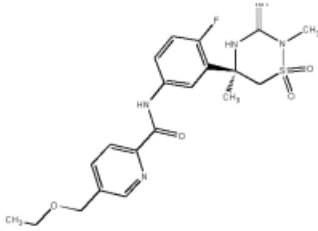
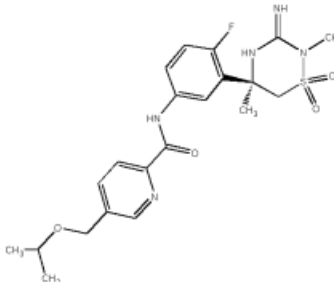
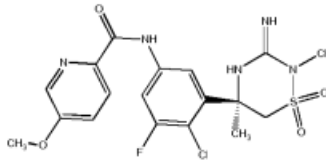
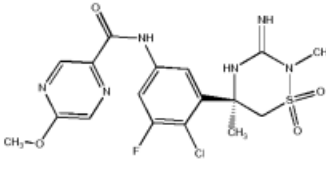
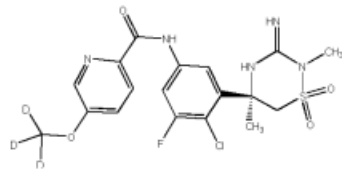
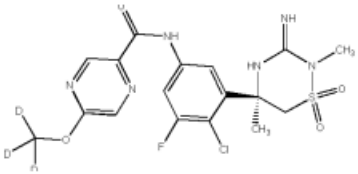
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
40ih	
40ii	
40ij	
42b	
42c	
42d	

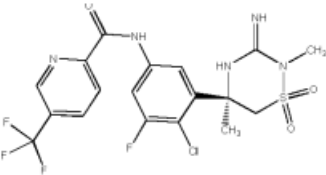
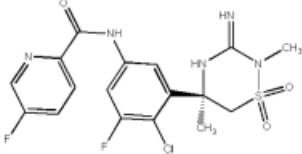
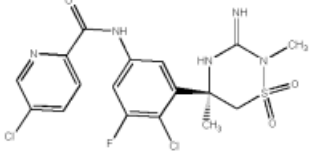
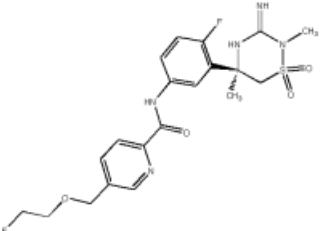
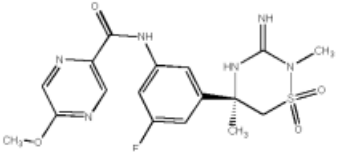
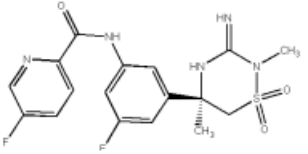
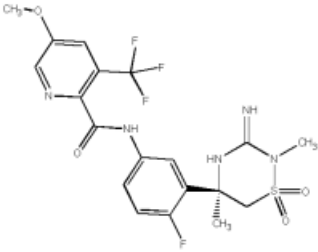
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
42e	
42f	
42g	
42h	
42i	

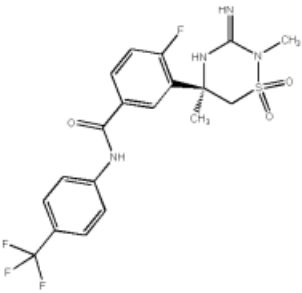
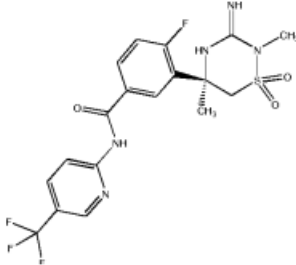
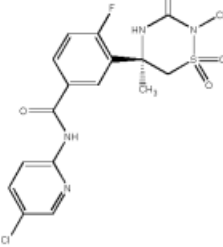
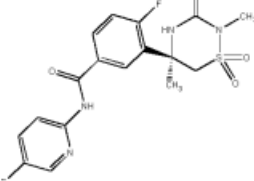
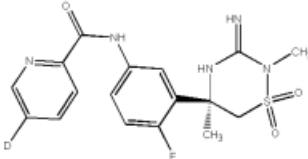
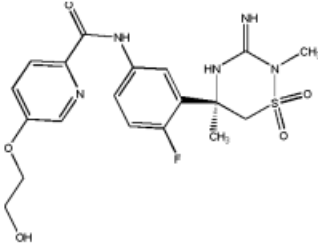
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
42j	 <p>3</p>
42k	
42l	
42m	
42n	
42o	
42p	

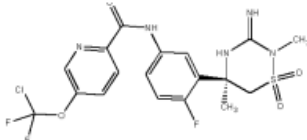
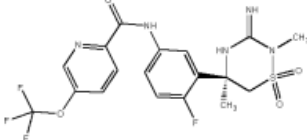
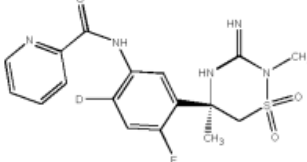
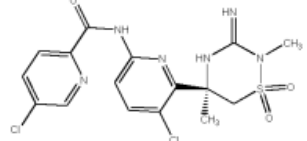
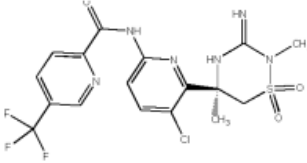
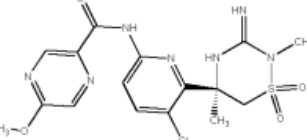
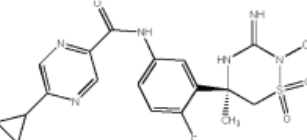
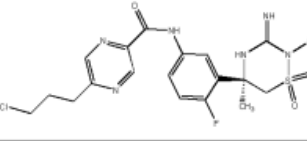
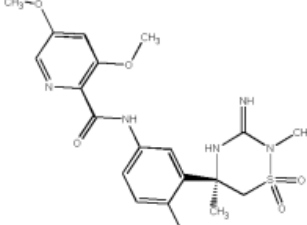
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
42q	
42r	
42s	
42t	
42u	
42v	
90ig	

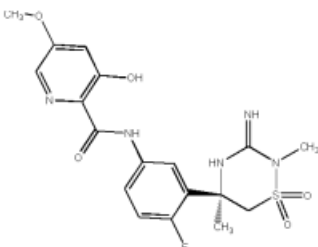
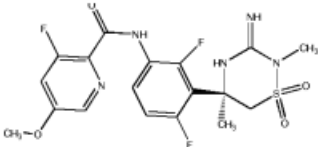
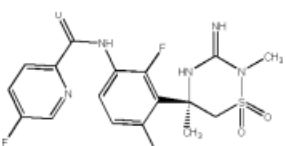
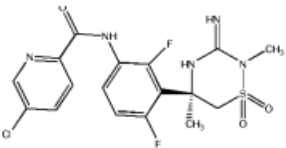
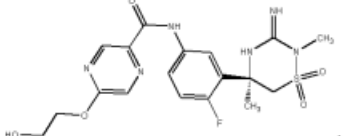
(continuación)

Ej. N.º	Estructura
116	
117	
118	
119	
120	
121	

(continuación)

Ej. N.º	Estructura
122	
123	
148	
156	
157	
158	
168	
169	
170	

(continuación)

Ej. N.º	Estructura
171	
172	
173	
174	
201	

3. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o un tautómero del mismo, o un estereoisómero de dicho compuesto o de dicho tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o un tautómero del mismo, o un estereoisómero de dicho compuesto o de dicho tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un agente terapéutico adicional y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
5. Una composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde dicho al menos un agente terapéutico adicional es al menos un agente seleccionado de:
- agonistas de m_1 ; antagonistas de m_2 ; inhibidores de colinesterasa; galantamina; rivastigmina; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; combinaciones de inhibidores de colinesterasa y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; anticuerpos anti-amiloide; vitamina E; agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina; agonistas inversos del receptor CB1; antagonistas del receptor CB1; antibióticos; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación de amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa; inhibidores de PDE-10; inhibidores de Tau quinasa; inhibidores de la agregación de Tau; inhibidores de RAGE; vacuna anti-Abeta; ligandos de APP; agentes que regulan positivamente la insulina, agentes reductores de colesterol; inhibidores de la absorción de colesterol; combinaciones de inhibidores de HMG-CoA reductasa e inhibidores de la absorción de colesterol; fibratos; combinaciones de fibratos y agentes reductores de colesterol y/o inhibidores de la absorción de colesterol; agonistas de receptores nicotínicos; niacina; combinaciones de inhibidores de la absorción de niacina y colesterol y/o agentes reductores de colesterol; agonistas de LXR; miméticos de LRP; antagonistas del receptor H3; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas de 5-HT4; antagonistas del receptor 5-HT6; moduladores o

antagonistas del receptor mGluR1; moduladores o antagonistas del receptor mGluR5; antagonistas de mGluR2/3; antagonistas del receptor EP2 de prostaglandina; inhibidores de PAI-1; agentes que pueden inducir la evacuación de Abeta; compuesto atenuador de metaloproteínas; moduladores de GPR3; y antihistamínicos.

- 5 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para su uso en el tratamiento, la prevención y/o el retraso de la aparición de una patología por amiloide β ("patología por A β "), en donde dicha patología por A β se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria, pérdida de memoria asociada a enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria asociada a enfermedad de Parkinson, síntomas de déficit de atención, síntomas de déficit de atención asociados a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, demencia, ictus, microgliosis e inflamación cerebral, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, neurodegeneración, deterioro olfativo, deterioro olfativo asociado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI"), glaucoma, amiloidosis, diabetes del tipo II, amiloidogénesis asociada a diabetes, complicaciones de hemodiálisis (de microglobulinas β_2 y complicaciones que surgen de las mismas en pacientes de hemodiálisis), tembladera, encefalitis espongiforme bovina, traumatismo craneoencefálico ("TBI"), enfermedad de Creutzfeld-Jakob y traumatismo craneoencefálico.
- 10
- 15
- 20 7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha patología por A β es la enfermedad de Alzheimer.