

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 803**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| A61K 31/427 | (2006.01) | C07D 417/04 | (2006.01) |
| A61K 31/4439 | (2006.01) | C07D 417/14 | (2006.01) |
| A61K 31/444 | (2006.01) | A61P 7/02 | (2006.01) |
| A61K 31/497 | (2006.01) | A61P 9/08 | (2006.01) |
| A61K 31/506 | (2006.01) | | |
| C07D 401/04 | (2006.01) | | |
| C07D 401/14 | (2006.01) | | |
| C07D 403/04 | (2006.01) | | |
| C07D 407/14 | (2006.01) | | |
| C07D 413/14 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2011 E 11784873 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2637659**

54 Título: **Estimuladores de GCs**

30 Prioridad:

09.11.2010 US 411730 P
13.10.2011 US 201161546707 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2016

73 Titular/es:

IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
301 Binney Street, 2nd Floor
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

KIM, CHARLES;
NAKAI, TAKASHI;
LEE, THOMAS WAI-HO;
MOORE, JOEL;
PERL, NICHOLAS ROBERT y
ROHDE, JASON

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 572 803 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

Estimuladores de GCs

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud de patente reivindica los beneficios de la Solicitud Provisional de EE.UU. núms. 61/411.730 presentada el 9 de noviembre de 2010, y 61/546.707 presentada el 13 de octubre de 2011.

Campo de la invención

10 La presente descripción se refiere a estimuladores de guanilato ciclasa soluble (GCs), formulaciones farmacéuticas de los mismos y los estimuladores para el uso, solos o en combinación con uno o más agentes adicionales, para tratar y/o prevenir varias enfermedades, en donde un aumento en la concentración de óxido nítrico (NO) sería deseable.

Fundamento de la invención

15 La guanilato ciclasa soluble (GCs) es el receptor principal para óxido nítrico (NO) *in vivo*. La GCs puede activarse *por medio de* mecanismos tanto no dependientes como no independientes. En respuesta a esta activación, la GCs convierte GTP en el segundo mensajero GMP cíclico (GMPc). El nivel aumentado de GMPc, a su vez, modula la actividad de los efectores corriente abajo que incluyen proteína quinasas, fosfodiesterasas (PDEs) y canales iónicos.

20 En el cuerpo, NO se sintetiza a partir de arginina y oxígeno mediante varias enzimas óxido nítrico sintasa (NOS) y por reducción secuencial de nitrato inorgánico. Se han identificado tres isoformas distintas de NOS: NOS inducible (iNOS o NOS II) encontrada en células macrófagas activas; NOS neuronal constitutiva (nNOS o NOS I), implicada en la neurotransmisión y potenciación a largo plazo; y NOS endotelial constitutiva (eNOS o NOS III) que regula la relajación del músculo liso y la presión sanguínea.

La evidencia experimental y clínica indica que la biodisponibilidad y/o reactividad reducidas a NO producido de forma endógena contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular, endotelial, renal y hepática, además de disfunción eréctil. En particular, la ruta de señalización de NO está alterada en las enfermedades cardiovasculares, incluyendo, por ejemplo, la hipertensión sistémica y pulmonar, fallo cardíaco, ictus, trombosis y aterosclerosis.

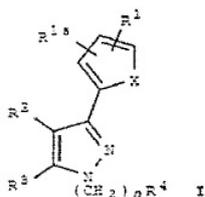
25 La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad caracterizada por elevación sostenida de presión sanguínea en la vasculatura pulmonar (arteria pulmonar, vena pulmonar y capilares pulmonares), que da por resultado la hipertrofia cardíaca derecha, llevando eventualmente al fallo cardíaco derecho y la muerte. En la HP, la bioactividad de NO y otros vasodilatadores tales como prostaciclina se reduce, mientras la producción de vasoconstrictores endógenos tales como endotelina se aumenta, dando por resultado la excesiva vasoconstricción pulmonar. Los estimuladores de GCs se han usado para tratar la HP porque promueven la relajación del músculo liso, que lleva a la vasodilatación.

El tratamiento con estimuladores de GCs no independientes también promovió la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso de conejos, ratas y seres humanos sanos, provocando la erección del pene, indicando que los estimuladores de GCs son útiles para tratar la disfunción eréctil.

35 Los estimuladores de GCs no independientes, hemo-dependientes, tal como los descritos en esta memoria, tienen varias características diferenciadoras importantes, que incluyen la dependencia crucial en la presencia del resto hemo prostético reducido para su actividad, la activación enzimática sinérgica fuerte cuando se combinan con NO y la estimulación de la síntesis de GMPc por estimulación directa de la GCs, independiente de NO. El compuesto de bencilindazol YC-1 fue el primer estimulador de GCs en identificarse. Los estimuladores de GCs adicionales con potencia y especificidad mejoradas para GCs ya se han desarrollado. Estos compuestos se ha mostrado que producen efectos anti-agregantes, anti-proliferativos y vasodilatadores.

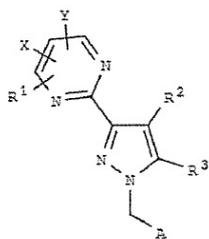
40 Como los compuestos que estimulan la GCs de una manera no independiente ofrecen considerables ventajas sobre otras terapias alternativas actuales, hay una necesidad de desarrollar nuevos estimuladores de GCs. Serían útiles en la prevención, gestión y tratamiento de trastornos tales como hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, fallo cardíaco, aterosclerosis, inflamación, trombosis, fibrosis y fallo renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil y otros trastornos cardiovasculares.

45 El documento EP0908456A1 describe pirazoles unidos a heterociclos anulares de 5 miembros de estructura general de Fórmula A que son estimuladores de GCs.



Fórmula A

El documento WO 00/06568A1 describe compuestos de estructura general de Fórmula B representada a continuación que son útiles como agentes cardiovasculares e inhiben la agregación de trombocitos.

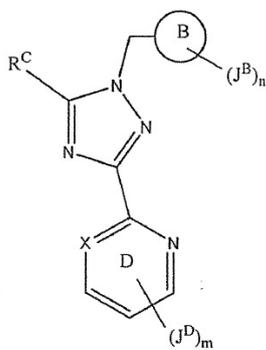


Fórmula B

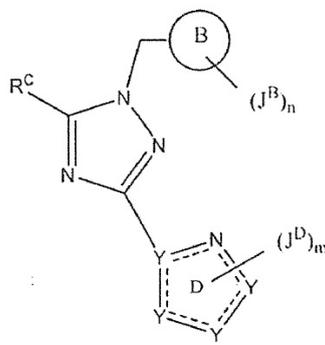
- 5 Johnson M et al: "New antithrombotic 1-Phthalazinamines with Serotonin Antagonist Properties", ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 336, núm. 12, 1 de diciembre de 2003, páginas 591-597, XP003013892 describe diecinueve 4-aril y 4-arilalquil-1-ftalazinaminas con propiedades antitrombóticas. Estos compuestos son también inhibidores del receptor de serotonina.

Compendio de la invención

- 10 La presente invención se dirige a compuestos según la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



Fórmula IA



Fórmula IB

en donde:

- 15 el símbolo con la letra B circundada representa el anillo B, y el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^B o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada grupo cicloalifático C₃₋₈ dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

- 20 cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho están opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O(alquilo C_{1-4}) o -O(haloalquilo C_{1-4});

X se selecciona de N, C-H o C, y está opcionalmente sustituido por J^D cuando X es N o C;

5 el anillo D es el anillo de 6 miembros que tiene X en la Fórmula IA o el anillo de 5 miembros que tiene Y en la Fórmula IB;

cada Y se selecciona independientemente de C-H, C, N, O o S, y está opcionalmente sustituido por J^D cuando Y es C o N;

cada uno de los enlaces entre dos átomos Y adyacentes o entre Y y N adyacentes en la Fórmula IB es independientemente un enlace sencillo o doble dependiendo de si Y es C, N, O o S;

10 m es un número entero seleccionado de 0 a 3;

15 cada J^D es un sustituyente en un átomo anular de carbono o nitrógeno y se selecciona independientemente de halógeno, -NO₂, -OR^D, -SR^D, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -C(O)N(R^D)₂, -CN, -N(R^D)₂, -N(R^D)C(O)R^D, -N(R^D)C(O)OR^D, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^D)SO₂R^D, un grupo alifático C_{1-6} , -(alifático C_{1-6})-R^D, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo arilo de 6 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo arilo de 6 a 10 miembros dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁵;

20 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , -(alifático C_{1-6})-R^f, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁵;

25 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , -(alifático C_{1-6})-R^f, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

30 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está sustituido opcionalmente e independientemente por hasta 3 ejemplos de R⁵;

35 de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵; o

40 de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^d unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D , junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno del mismo J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

45 cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C_{1-4} , un aralquilo C_{7-12} , anillo cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)SO₂R⁶, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -NO₂, -CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -O(alquilo C_{1-4}) o -O(haloalquilo C_{1-4}); y en donde cada aralquilo C_{7-12} dicho

y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

5 cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} , fenilo, un aralquilo C_{7-12} o un anillo cicloalquilo C_{3-8} ; en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-4} , cada fenilo dicho, cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

de forma alternativa dos ejemplos de R^6 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^5 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o

10 de forma alternativa, un ejemplo de R^6 unido a un átomo de nitrógeno de R^5 y un ejemplo de R^6 unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

15 o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados junto con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} ,
20 -O(alquilo C_{1-4}), -O(haloalquilo C_{1-4}) u oxo;

R^C se selecciona de halo, -CN, alquilo C_{1-6} o un anillo C;

25 el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros, contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C ;

30 cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C_{1-6} , -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C_{3-8} o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^7 ; o de forma alternativa, dos grupos J^C
35 unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados junto con dos átomos del anillo C vecinos dichos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que da por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

40 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , un anillo cicloalifático C_{3-8} o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^7 ;

45 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^7 ; o

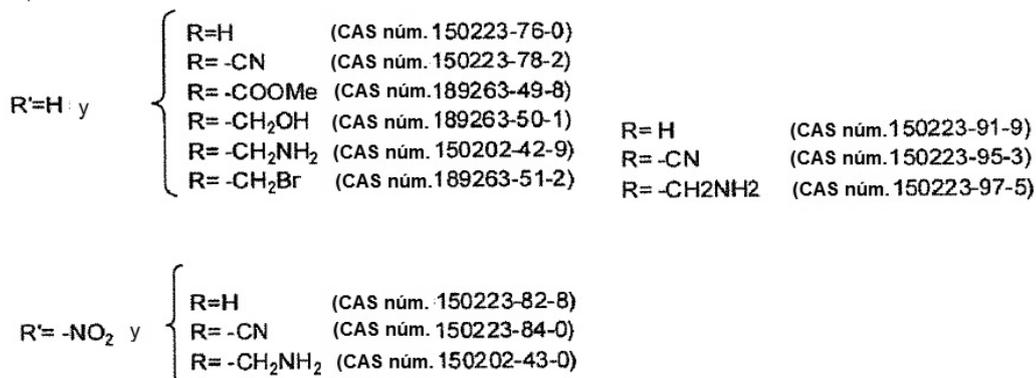
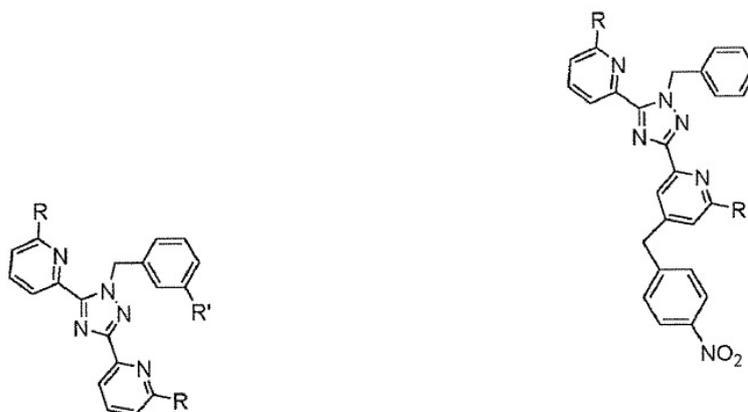
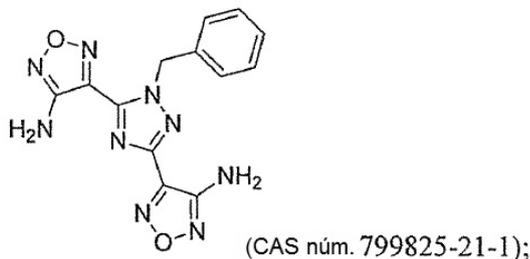
50 cada R^7 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , anillo cicloalquilo C_{3-8} , -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

cada R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o un anillo cicloalquilo C_{3-8} ; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

55 alternativamente, dos ejemplos de R^8 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^7 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^7 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo

heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; y

con tal que el compuesto no sea uno de los compuestos representados a continuación:



5

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

10 Se hará ahora referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas de acompañamiento. Mientras la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas realizaciones. Más bien, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse en el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. En el caso de que una o más de las referencias, patentes o materiales similares incorporados difieran de o contradigan dicha solicitud, que incluye aunque no está
 15 limitada a términos, uso de términos, técnicas descritas o similares, definidos, esta solicitud tiene el control.

Definiciones y terminología general

Para el propósito de esta descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. 1994. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Smith, M. B. y March, J., Eds. John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en esta memoria, los compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra de forma general a continuación, o como se ejemplifica por clases, subclases y especies particulares de la invención. La frase "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Si un radical o estructura sustituyente no se identifica o define como "opcionalmente sustituido", el radical o estructura sustituyente no está sustituido. Como será evidente para un experto en la técnica, los grupos tales como -H, halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂ o -OCF₃ no serían grupos sustituibles.

La frase "hasta", como se usa en esta memoria, se refiere a cero o cualquier número entero que sea igual o menor que el número que sigue a la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa cualquiera de 0, 1, 2 o 3. Como se describe en esta memoria, un intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero en él. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos. Cuando se da cualquier variable más de una vez en cualquier posición, su definición en cada caso es independiente de cualquier otro suceso.

La selección de sustituyentes y combinaciones concebidas por esta descripción son solo aquellas que dan por resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la técnica y pueden determinarse sin experimentación indebida. El término "estable", como se usa en esta memoria, se refiere a compuestos que no están esencialmente alterados cuando se someten a condiciones para tener en cuenta su producción, detección, y en algunas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente viable es uno que no está esencialmente alterado cuando se mantiene a una temperatura de 25°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Un compuesto, tal como los compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB u otros compuestos descritos en esta memoria, pueden estar presentes en su forma libre o como parte de una co-forma. El compuesto puede estar presente en una forma sólida (por ejemplo, una forma amorfa, o una forma cristalina o polimorfa). Bajo ciertas condiciones, los compuestos pueden formar también sales. Cuando uno de los componentes en la co-forma ha transferido claramente un protón al otro componente, la co-forma resultante se denomina como una "sal". La formación de una sal se determina por como de grande es la diferencia en los pKas entre las partes de forman la mezcla.

A menos que solo uno de los isómeros se dibuje o nombre específicamente, las estructuras representadas en esta memoria se entiende que incluyen también todas las formas estereoisoméricas (por ejemplo enantioméricas, diastereoméricas, atropoisoméricas e isoméricas cis-trans) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, las configuraciones *Ra* y *Sa* para cada eje asimétrico, las configuraciones de doble enlace (*Z*) y (*E*), y los isómeros conformacionales *cis* y *trans*. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos además de los racematos, y mezclas de enantiómeros, diastereómeros e isómeros *cis-trans* (doble enlace o conformacional) de los actuales compuestos están dentro del alcance de la presente descripción. A menos que se afirme otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente descripción están dentro del alcance de la descripción.

La presente descripción también abarca compuestos marcados de forma isotópica que son idénticos a los enumerados en esta memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I, respectivamente. Ciertos compuestos marcados de forma isotópica de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en los ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ³H) y de carbono 14 (es decir, ¹⁴C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media in vivo aumentada o necesidades de dosis disminuidas) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados de forma isotópica de la presente invención pueden prepararse

generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de esta memoria posteriores, sustituyendo un reactivo marcado de forma isotópica por un reactivo no marcado de forma isotópica.

5 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en esta memoria, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o cadena hidrocarbonada no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos y en aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos. Grupos alifáticos adecuados incluyen, aunque no están limitados a, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados o no sustituidos. Ejemplos específicos de grupos alifáticos incluyen, aunque no están limitados a: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, propargilo, acetileno y similares.

15 El término "alquilo", como se usa en esta memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-20 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono o 1-3 átomos de carbono). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

20 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 , carbono-carbono, en donde el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquenilo contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, vinilo, alilo y similares.

25 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquinilo contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, etinilo, propinilo y similares.

30 El término "carbocíclico" se refiere a un sistema anular formado solo por átomos de carbono e hidrógeno. A menos que se especifique otra cosa, a lo largo de esta descripción, carbociclo se usa como un sinónimo de "carbociclo no aromático" o "cicloalifático". En algunos ejemplos el término puede usarse en la frase "carbociclo aromático", y en este caso se refiere a un "grupo arilo" como se define a continuación.

35 El término "cicloalifático" (o "carbociclo no aromático", "carbociclilo no aromático", "carbocíclico no aromático") se refiere a un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un grupo cicloalifático puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, condensado, espiro o con puente. En una realización, el término "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo C_3-C_{12} monocíclico o un hidrocarburo C_7-C_{12} bicíclico. En algunas realizaciones, cualquier anillo individual en un sistema anular bicíclico o tricíclico tiene 3-7 miembros. Grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, aunque no están limitados a, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Ejemplos de grupos alifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, norbornilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclodocedilo y similares.

40 El término "cicloalifático" también incluye sistemas anulares policíclicos en que el anillo carbocíclico no aromático puede "condensarse" a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos, aromáticos o no aromáticos, o combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico no aromático.

45 "Heterociclo" (o "heterociclilo" o "heterocíclico"), como se usa en esta memoria, se refiere a un sistema anular en que uno o más miembros anulares son un heteroátomo independientemente seleccionado, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, durante toda esta descripción, heterociclo se usa como un sinónimo de "heterociclo no aromático". En algunos ejemplos el término puede usarse en la frase "heterociclo aromático", y en este caso se refiere a un "grupo heteroarilo" como se define a continuación. El término heterociclo también incluye sistemas anulares heterocíclicos condensados, espiro o con puente. A menos que se especifique otra cosa, un heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, el heterociclo tiene 3-18 miembros anulares en que uno o más miembros anulares es un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre o nitrógeno, y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros anulares. En otras realizaciones, un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3-7 miembros anulares (2-6 átomos de

carbono y 1-4 heteroátomos) o un biciclo que tiene 7-10 miembros anulares (4-9 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos). Ejemplos de sistemas anulares heterocíclicos bicíclicos incluyen, aunque no están limitados a: adamantanilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo.

- 5 Como se usa en esta memoria, el término “heterociclo” también incluye sistemas anulares policíclicos en donde el anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o con combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico.

Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque no están limitados a, los siguientes monociclos: 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo; y los siguientes biciclos: 3-1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-ona, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidroimidazol-2-ona.

- 15 Como se usa en esta memoria, el término “arilo” (como en “anillo arilo” o “grupo arilo”), usado solo o como parte de un resto mayor, como en “aralquilo”, “aralcoxi”, “ariloxialquilo”, se refiere a un sistema anular carbocíclico en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un grupo arilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y contener 6-18 miembros anulares. El término también incluye sistemas anulares policíclicos donde el anillo arilo está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o con combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo arilo. Ejemplos de anillos arilo incluyen, aunque no están limitados a fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetralino, fluorenilo y antraceno.

25 El término “aralquilo” se refiere a un radical que tiene un anillo arilo sustituido con un grupo alquileo, en donde el extremo abierto del grupo alquileo permite al radical aralquilo unirse a otra parte del compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB. El grupo alquileo es un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, bivalente. Como se usa en esta memoria, el término “aralquilo C₇₋₁₂” significa un radical aralquilo en donde el número total de átomos de carbono en el anillo arilo y el grupo alquileo combinado es 7 a 12. Ejemplos de “aralquilo” incluyen, aunque no están limitados a, un anillo fenilo sustituido por un grupo alquileo C₁₋₆, por ejemplo, bencilo y feniletilo, y un grupo naftilo sustituido por un grupo alquileo C₁₋₂.

- 30 El término “heteroarilo” (o “heteroaromático” o “grupo heteroarilo” o “heterociclo aromático”) usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi” se refiere a un sistema anular en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y contiene uno o más heteroátomos, en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros anulares y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un sistema anular heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y tener un total de cinco a catorce miembros anulares. En una realización, todos los anillos en un sistema heteroarilo son aromáticos. También están incluidos en esta definición radicales heteroarilo donde el anillo heteroarilo está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o combinaciones de los mismos, mientras el radical o punto de unión está en el anillo heteroarilo. El sistema heteroaromático 6, 5 bicíclico, como se usa en esta memoria, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado con un segundo anillo de cinco miembros en donde el radical o punto de unión está en el anillo de seis miembros.

45 Los anillos heteroarilo incluyen, aunque no están limitados a los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y los siguientes biciclos: benzimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzopiranonilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

- 50 Como se usa en esta memoria, “ciclo” (o “cíclico” o “resto cíclico”) abarca sistemas anulares mono-, bi- y tri-cíclicos que incluyen cicloalifático, heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

Los sistemas anulares bicíclicos “condensados” comprenden dos anillos que comparten dos átomos anulares adyacentes.

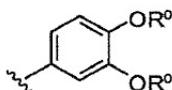
- 55 Los sistemas anulares bicíclicos “con puente” comprenden dos anillos que comparten tres o cuatro átomos anulares adyacentes. Como se usa en esta memoria, el término “puente” se refiere a un átomo o una cadena de átomos que conecta dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (normalmente pero no siempre, dos átomos de carbono terciarios) se denominan como “cabezas de puente”. Además del puente, las dos cabezas de puente están conectadas por al menos dos de átomos individuales o

5 cadenas de átomos. Ejemplos de sistemas anulares bicíclicos con puente incluyen, aunque no están limitados a, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Los sistemas anulares bicíclicos “espiro” comparten solo un átomo anular (normalmente un átomo de carbono cuaternario) entre los dos anillos.

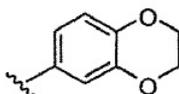
10 El término “átomo anular” se refiere a un átomo tal como C, N, O o S que es parte del anillo de un grupo aromático, un grupo cicloalifático o un anillo heteroarilo. Un “átomo anular sustituible” es un átomo de carbono o nitrógeno anular unido a al menos un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede sustituirse opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. Así, el término “átomo anular sustituible” no incluye átomos de nitrógeno o carbono anulares que se comparten cuando dos anillos están condensados. Además, “átomo anular sustituible” no incluye átomos de carbono o nitrógeno anulares cuando la estructura representa que están ya unidos a uno o más restos distintos de hidrógeno y no están disponibles los hidrógenos para la sustitución.

15 “Heteroátomo” se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternaria de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico o heteroarilo, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituído).

20 En algunas realizaciones, dos sucesos independientes de una variable pueden tomarse juntos con el(los) átomo(s) al(a los) que cada variable está unido para formar un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo, de 5-8 miembros, o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros. Anillos ejemplares que se forman cuando dos sucesos independientes de un sustituyentes se toman juntos con el(los) átomo(s) al(a los) que cada variable está unido incluyen, aunque no están limitados a los siguientes: a) dos sucesos independientes de un sustituyente que están unidos al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, donde ambos sucesos del sustituyente se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un anillo heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en donde el grupo está unido al resto de la molécula mediante un único punto de unión; y b) dos sucesos independientes de un sustituyente que están unidos a diferentes átomos y se toman juntos con ambos de esos átomos para formar un anillo heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en donde el anillo que se forma tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula. Por ejemplo, donde un grupo fenilo está sustituido con dos sucesos de R^o como en la Fórmula D1:

D₁

30 Estos dos sucesos de R^o se toman juntos con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo condensado que contiene oxígeno de 6 miembros como en la Fórmula D2:

D₂

Se apreciará que una variedad de otros anillos pueden formarse cuando dos sucesos independientes de un sustituyentes se toman juntos con el(los) átomo(s) al(a los) que cada sustituyente está unido y que los ejemplos detallados anteriormente no se pretende que sean limitantes.

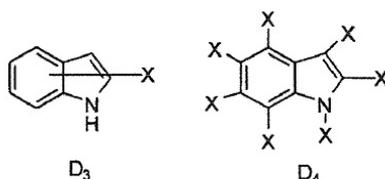
35 En general, el término “vecinal” se refiere a la disposición de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes están unidos a átomos de carbono adyacentes.

En general, el término “geminal” se refiere a la disposición de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

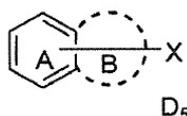
40 Los términos “de forma terminal” y “de forma interna” se refieren a la posición de un grupo en un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente al final del sustituyente no unido adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, R^xO(O)C-alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado de forma terminal. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el medio de un sustituyente al final del sustituyente unido al resto de la estructura química. Alquilarboxi (por ejemplo, alquil-C(O)O- o alquil-O(CO)-) y alquilarboxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)O-aril- o alquil-O(CO)-aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados de forma interna.

45 Como se describe en esta memoria, un enlace dibujado de un sustituyente al centro de un anillo en un sistema anular múltiple (como se muestra a continuación), representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición

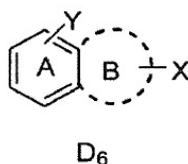
sustituible en cualquiera de los anillos en el sistema anular múltiple. Por ejemplo, la fórmula D3 representa la posible sustitución de cualquiera de las posiciones mostradas en la fórmula D4:



- 5 Esto se aplica también a sistemas anulares múltiples condensados a sistemas anulares opcionales (que podrían representarse por líneas discontinuas). Por ejemplo, en la Fórmula D5, X es un sustituyente opcional tanto para el anillo A como para el anillo B.



- 10 Si, sin embargo, dos anillos en un sistema anular múltiple tienen cada uno diferentes sustituyentes dibujados desde el centro de cada anillo, entonces, a menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente solo representa la sustitución en el anillo al que está unido. Por ejemplo, en la Fórmula D6, Y es un sustituyente opcional para el anillo A solo, y X es un sustituyente opcional para el anillo B solo.



- 15 Como se usa en esta memoria, los términos “alcoxi” o “alquiltio” se refieren a un grupo alquilo, como se define anteriormente, unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi” es decir, -O-alquilo) o un átomo de azufre (“alquiltio” es decir, -S-alquilo).

- 20 Los términos “alcoxialquilo” C_{n-m} , “alcoxialquenilo” C_{n-m} , “alcoxialifático” C_{n-m} y “alcoxialcoxi” C_{n-m} significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más grupos alcoxi, en donde el número total de carbonos combinado de los grupos alquilo y alcoxi, grupos alquenilo y alcoxi, grupos alifático y alcoxi o grupos alcoxi y alcoxi, combinados, como puede ser el caso, está entre los valores de n y m. Por ejemplo, un alcoxialquilo $C_{4.6}$ tiene un total de 4-6 carbonos divididos entre la parte alquilo y alcoxi; por ejemplo, puede ser $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$.

- 25 Cuando los restos descritos en el párrafo anterior se sustituyen opcionalmente, pueden sustituirse en cualquiera o ambas de las partes en cualquier lado del oxígeno o azufre. Por ejemplo, un alcoxialquilo C_4 opcionalmente sustituido podría ser, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$ o $-CH_2(OH)OCH_2CH_2CH_3$; un alcoxialquenilo C_5 podría ser, por ejemplo, $-CH=CHOCH_2CH_2CH_3$ o $-CH=CHCH_2OCH_2CH_3$.

- 30 Los términos ariloxi, ariltio, benciloxi o benciltio, se refieren a un grupo arilo o bencilo unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno (“ariloxi”, benciloxi, por ejemplo, -O-Ph, -OCH₂Ph) o azufre (“ariltio” por ejemplo, -S-Ph, -S-CH₂Ph). Además, los términos “ariloxialquilo”, “benciloxialquilo”, “ariloxialquenilo” y “ariloxialifático” significan alquilo, alquenilo o alifático, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos ariloxi o benciloxi, como puede ser el caso. En este caso, el número de átomos para cada arilo, ariloxi, alquilo, alquenilo o alifático se indicará de forma separada. Así, un ariloxi(alquilo C_{1-4}) de 5-6 miembros es un anillo arilo de 5-6 miembros, unido por medio de un átomo de oxígeno a una cadena alquilo C_{1-4} que, a su vez, está unida al resto de la molécula *por medio* del carbono terminal de la cadena alquilo C_{1-4} .

Como se usa en esta memoria, los términos “halógeno” o “halo” significan F, Cl, Br o I.

- 35 Los términos “haloalquilo”, “haloalquenilo”, “haloalifático” y “haloalcoxi” significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo un haloalquilo C_{1-3} podría ser $-CFHCH_2CHF_2$ y un haloalcoxi C_{1-2} podría ser $-OC(Br)HCHF_2$. Este término incluye grupos alquilo perfluorado, tal como $-CF_3$ y $-CF_2CF_3$.

Como se usa en esta memoria, el término “ciano” se refiere a $-CN$ o $-C\equiv N$.

Los términos “cianoalquilo”, “cianoalquenilo”, “cianoalifático” y “cianoalcoxi” significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos ciano. Por ejemplo un cianoalquilo C₁₋₃ podría ser –C(CN)₂CH₂CH₃ y un cianoalquenilo C₁₋₂ podría ser =CHC(CN)H₂.

Como se usa en esta memoria, un grupo “amino” se refiere a –NH₂.

- 5 Los términos “aminoalquilo”, “aminoalquenilo”, “aminoalifático” y “aminoalcoxi” significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos amino. Por ejemplo un aminoalquilo C₁₋₃ podría ser –CH(NH₂)CH₂CH₂NH₂ y un aminoalcoxi C₁₋₂ podría ser –OCH₂CH₂NH₂.

El término “hidroxilo” o “hidroxi” se refiere a –OH.

- 10 Los términos “hidroxialquilo”, “hidroxialquenilo”, “hidroxialifático” e “hidroxialcoxi” significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más grupos –OH. Por ejemplo un hidroxialquilo C₁₋₃ podría ser –CH₂(CH₂OH)CH₃ y un hidroxialcoxi C₄ podría ser –OCH₂C(CH₃)(OH)CH₃.

Como se usa en esta memoria, un “carbonilo”, usado solo o en conexión con otro grupo se refiere a –C(O)- o –C(O)H. Por ejemplo, como se usa en esta memoria, un “alcoxicarbonilo”, se refiere a un grupo tal como –C(O)O(alquilo).

- 15 Como se usa en esta memoria, un “oxo” se refiere a =O, en donde oxo está normalmente, pero no siempre, unido a un átomo de carbono (por ejemplo, puede estar unido también a un átomo de azufre). Una cadena alifática puede interrumpirse opcionalmente por un grupo carbonilo o puede estar sustituido opcionalmente por un grupo oxo, y ambas expresiones se refieren a lo mismo: por ejemplo –CH₂-C(O)-CH₃.

- 20 Como se usa en esta memoria, en el contexto de química de resina (por ejemplo, usando resinas sólidas o resinas solubles o gránulos), el término “conector” se refiere a un resto químico bifuncional que une un compuesto a un soporte sólido o soporte soluble.

- En todas las demás situaciones, un “conector”, como se usa en esta memoria, se refiere a un grupo divalente en que las dos valencias libres están en átomos diferentes (por ejemplo, carbono o heteroátomo) o están en el mismo átomo pero pueden sustituirse por dos sustituyentes diferentes. Por ejemplo, un grupo metileno puede ser un conector alquilo C₁ (-CH₂-) que puede sustituirse por dos grupos diferentes, uno por cada una de las valencias libres (por ejemplo, como en Ph-CH₂-Ph, en donde el metileno actúa como un conector entre dos anillos fenilo). El etileno puede ser un conector alquilo C₂ (-CH₂CH₂-) en donde las dos valencias libres están en átomos diferentes. El grupo amida, por ejemplo, puede actuar como un conector cuando se coloca en una posición interna de una cadena (por ejemplo, -CONH-). Un conector puede ser el resultado de la interrupción de una cadena alifática por ciertos grupos funcionales o de la sustitución de unidades de metileno en dicha cadena por dichos grupos funcionales. Por ejemplo, un conector puede ser una cadena alifática C₁₋₆ en que hasta dos unidades de metileno están sustituidas por –C(O)- o –NH- (como en –CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂- o –CH₂-NH-C(O)-CH₂-). Una forma alternativa para definir los mismos grupos –CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂- y –CH₂-NH-C(O)-CH₂- es como una cadena alquilo C₃ interrumpida opcionalmente por hasta dos restos –C(O)- o –NH-. Los grupos cíclicos pueden formar también conectores: por ejemplo, un 1,6-

- 35 ciclohexanodiilo puede ser un conector entre dos grupos R, como en . Un conector puede adicionalmente estar opcionalmente sustituido en cualquier parte o posición.

- Los grupos divalentes del tipo R-CH= o R₂C=, en donde ambas valencias libres están en el mismo átomo y están unidas al mismo sustituyente, también son posibles. En este caso, se denominarán por sus nombres aceptados por la IUPAC. Por ejemplo un alquilideno (tal como, por ejemplo, un metilideno (=CH₂) o un etilideno (=CH-CH₃)) no estaría englobado por la definición de un conector en esta descripción.

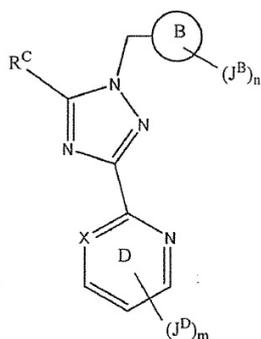
- El término “grupo protector”, como se usa en esta memoria, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto multifuncional. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferiblemente todas, de las siguientes características: a) reacciona de forma selectiva en buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones que se dan en uno o más de los demás sitios reactivos; y b) es eliminable de forma selectiva en buen rendimiento por reactivos que no atacan al grupo funcional regenerado. Los grupos protectores ejemplares se detallan en Greene, T. W. *et al.*, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

- El término “grupo protector de nitrógeno”, como se usa en esta memoria, se refiere a unos agentes usados para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas anteriormente, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T. W., Wuts, P. G. en “Protective Groups in Organic Synthesis”, Tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

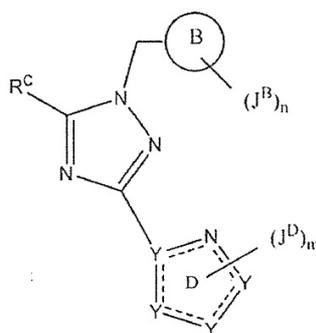
- Como se usa en esta memoria, el término “resto desplazable” o “grupo saliente” se refiere a un grupo que está asociado con un grupo alifático o aromático como se define en esta memoria y se somete a desplazarse por ataque nucleófilo mediante un nucleófilo.

Como se usa en esta memoria, "agente de acoplamiento de amida" o "reactivo de acoplamiento de amida" significa un compuesto que reacciona con el resto hidroxilo de un resto carboxi dejándolo así susceptible al ataque nucleófilo. Agentes de acoplamiento de amida ejemplares incluyen DIC (diisopropilcarbodiimida), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio), pyBOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), etc.

5 Uno de los aspectos de la presente invención está dirigido a un compuesto según la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula IA



Fórmula IB

en donde:

10 el símbolo con la letra B circundada representa el anillo B, y el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

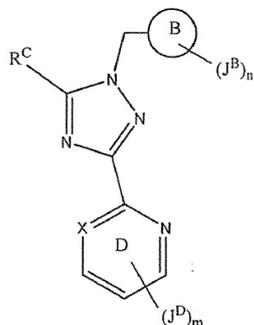
n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

15 cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^B o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada grupo cicloalifático C₃₋₈ dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

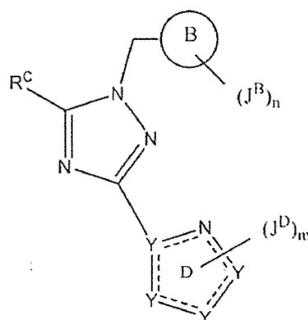
cada J^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

20 cada R³ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄);

X se selecciona de N, C-H o C, y está opcionalmente sustituido por J^D cuando X es N o C; el anillo D es el anillo de 6 miembros que tiene X en la Fórmula IA o el anillo de 5 miembros que tiene Y en la Fórmula IB;



Fórmula IA



Fórmula IB

en donde:

el símbolo con la letra B circundada representa el anillo B, y el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

5 cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^B o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada grupo cicloalifático C₃₋₈ dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ o un grupo cicloalifático C₃₋₈; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho y cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R³;

10 cada R³ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄);

X se selecciona de N, C-H o C, y está opcionalmente sustituido por J^D cuando X es N o C;

el anillo D es el anillo de 6 miembros que tiene X en la Fórmula IA o el anillo de 5 miembros que tiene Y en la Fórmula IB;

15 cada Y se selecciona independientemente de C-H, C, N, O o S, y está opcionalmente sustituido por J^D cuando Y es C o N;

cada uno de los enlaces entre dos átomos Y adyacentes o entre Y y N adyacentes en la Fórmula IB es independientemente un enlace sencillo o doble dependiendo de si Y es C, N, O o S;

m es un número entero seleccionado de 0 a 3;

20 cada J^D es un sustituyente en un átomo anular de carbono o nitrógeno y se selecciona independientemente de halógeno, -NO₂, -OR^D, -SR^D, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -C(O)N(R^D)₂, -CN, -N(R^D)₂, -N(R^D)C(O)R^D, -N(R^D)C(O)OR^D, -SO₂R^D, -SO₂N(R^D)₂, -N(R^D)SO₂R^D, un grupo alifático C₁₋₆, -(alifático C₁₋₆)-R^D, un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo arilo de 6 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo arilo de 6 a 10 miembros dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁵;

30 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -(alifático C₁₋₆)-R^f, un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁵;

35 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -(alifático C₁₋₆)-R^f, un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

40 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

45 de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D, junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵; o

- de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^D unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D , junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno de ese mismo J^D , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene
- 5 opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R^5 ;
- cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_{1-4} , un aralquilo C_{7-12} , anillo cicloalquilo C_{3-8} , haloalquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , $-OR^5$, $-SR^5$, $-COR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)_2$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-N(R^5)SO_2R^5$, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-NO_2$, $-CN$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $-O(\text{haloalquilo } C_{1-4})$; y en donde cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;
- 10 cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} , fenilo, un aralquilo C_{7-12} o un anillo cicloalquilo C_{3-8} ; en donde cada uno de dicho alquilo C_{1-4} , cada fenilo dicho, cada aralquilo C_{7-12} dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;
- 15 de forma alternativa, dos ejemplos de R^6 unidos al mismo átomo de nitrógeno de R^5 , junto con dicho átomo de nitrógeno de R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;
- 20 de forma alternativa, un ejemplo de R^6 unido a un átomo de nitrógeno de R^5 y un ejemplo de R^6 unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R^5 , forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;
- 25 o, de forma alternativa, dos grupos J^D unidos a dos átomos de anillo D vecinos, tomados juntos con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CN$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-O(\text{haloalquilo } C_{1-4})$ u oxo;
- 30 R^C se selecciona de halo, $-CN$, alquilo C_{1-6} o un anillo C;
- 35 el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros contienen entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C ;
- 40 cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, un grupo alifático C_{1-6} , $-OR^H$, $-SR^H$, $-N(R^H)_2$, un anillo cicloalifático C_{3-8} o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está
- 45 opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^7 ; o de forma alternativa, dos grupos J^C unidos a dos átomos del anillo C vecinos, tomados juntos con dichos dos átomos del anillo C vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;
- 50 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , un anillo cicloalifático C_{3-8} o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterociclo de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S;
- y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^7 ;
- 55 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C , junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C , forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada

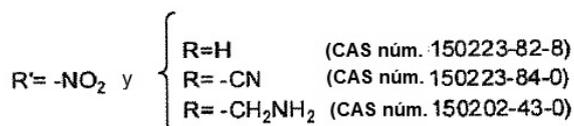
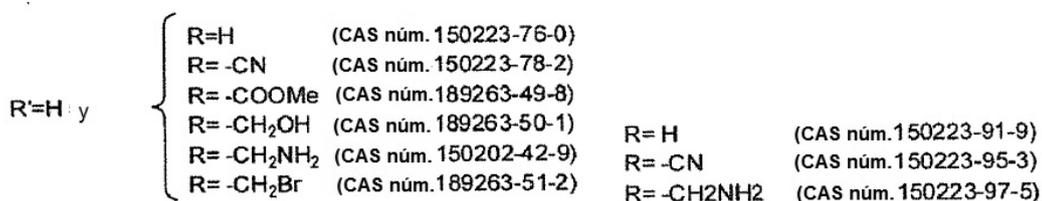
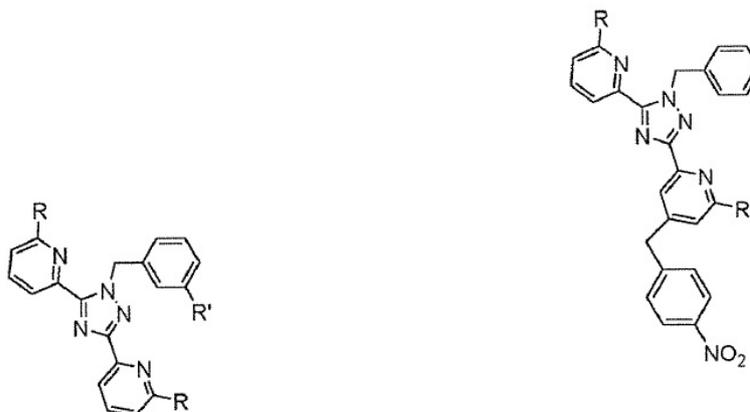
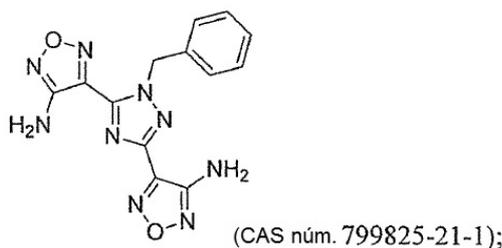
anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁷; o

5 cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂ o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

10 de forma alternativa, dos ejemplos de R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁷, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁷, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; y

con tal que el compuesto no sea uno de los compuestos representados a continuación:



15 En algunas de las realizaciones del compuesto de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el anillo B es fenilo.

- 5 En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, n es un número entero seleccionado de 1 a 3, en donde cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} o $-OR^B$. En realizaciones adicionales, cada J^B se selecciona independientemente de átomos de halógeno. En aún más realizaciones, cada J^B se selecciona independientemente de fluoro o cloro. En todavía más realizaciones, cada J^B es fluoro.
- En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, n es un número entero seleccionado de 1 a 3, y cada J^B es un grupo alifático C_{1-6} . En realizaciones adicionales, cada J^B es metilo o etilo.
- 10 En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, n es 1. En realizaciones adicionales, J^B se selecciona de átomos de halógeno. En aún más realizaciones, J^B es fluoro o cloro. En todavía más realizaciones, J^B es fluoro.
- 15 En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, n es un número entero seleccionado de 1 a 3, y cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} o $-OR^B$. En realizaciones adicionales, al menos un J^B está orto a la unión del conector metileno entre el anillo B y el anillo de triazolilo. En aún más realizaciones, cada J^B se selecciona independientemente de átomos de halógeno. En todavía más realizaciones, cada J^B se selecciona independientemente de fluoro o cloro. En realizaciones incluso aún más adicionales, cada J^B es fluoro.
- 20 En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, n es 1, y cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} o $-OR^B$, en donde al menos uno de los grupos J^B está orto a la unión del conector metileno entre el anillo B y el anillo triazolilo es fluoro.
- En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros.
- En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el anillo B es un anillo piridilo o pirimidinilo.
- 25 En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, X en el anillo D de la Fórmula AI es un átomo de carbono anular y está opcionalmente sustituido. En realizaciones adicionales, el anillo B es un anillo fenilo o anillo heteroarilo de 6 miembros. En aún más realizaciones, el anillo B es fenilo. De forma alternativa, en algunas de las realizaciones, el anillo B es anillo piridilo o pirimidinilo.
- 30 En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, X en el anillo D de la Fórmula AI es un átomo de nitrógeno anular.
- En algunas de las realizaciones de la Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, uno de los 4 ejemplos de Y en el anillo D se selecciona de N, O o S y los otros 3 ejemplos de Y en el anillo D son átomos de carbono, en donde dichos átomos de carbono están opcionalmente sustituidos.
- 35 En algunas de las realizaciones de los compuestos de la Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el anillo D es un anillo tiazolilo u oxazolilo tal como anillo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo u oxazol-4-ilo. En realizaciones adicionales de los compuestos de la Fórmula IB, R^C es anillo C, y el anillo C es un anillo piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o tiazol.
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, m es 0.
- 40 En algunas de las realizaciones de la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, m es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, $-SR^D$, $-OR^D$ o un anillo cicloalifático C_{3-8} opcionalmente sustituido. En realizaciones adicionales, cada J^D se selecciona independientemente de átomos de halógeno. En aún más realizaciones, cada J^D se selecciona independientemente de un cloro o fluoro.
- 45 En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, m es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de un grupo alifático C_{1-6} o un anillo cicloalifático C_{3-8} . En realizaciones adicionales, cada J^D es independientemente metilo, etilo, propilo, ciclobutilo, ciclopropilo o isopropilo. En aún más realizaciones, cada J^D es independientemente metilo, etilo o ciclopropilo.
- 50 En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, m es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$ o $-OR^D$. En realizaciones adicionales, cada R^D se selecciona independientemente de un alquilo C_{1-4} o hidrógeno y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En aún más realizaciones, cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo, y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En todavía más realizaciones, cada R^d y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.

- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, m es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de metilo, fluoro, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$ o $-N(R^D)SO_2R^D$; en donde cada R^d y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo. En realizaciones adicionales, R^C es $-CN$ o halo. De forma alternativa, R^C es un alquilo C_{1-6} . En otras realizaciones alternativas, R^C es el anillo C. En algunas de las realizaciones alternativas, R^C es el anillo C, en donde el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; cada uno del anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 6 ejemplos de J^C .
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es $-CN$ o halo.
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es un alquilo C_{1-6} . En realizaciones adicionales, R^C se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es un anillo C. En realizaciones adicionales, el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; cada uno del anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituidos con hasta 6 ejemplos de J^C . En aún más realizaciones, el anillo C es un fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterociclo monocíclico de 4 a 6 miembros; cada uno de ellos opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C .
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es un anillo C, en donde el anillo C es un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con hasta 2 ejemplos de J^C . En realizaciones adicionales, el anillo C es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es un anillo C, en donde el anillo C es un anillo cicloalifático de 4 miembros sustituido por 1 a 3 ejemplos de J^C , un anillo cicloalifático de 5 miembros sustituido por 1 a 4 ejemplos de J^C o un anillo cicloalifático de 6 miembros sustituido por 1 a 5 ejemplos de J^C , y en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno o grupo alifático C_{1-6} .
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es un anillo C, en donde el anillo C es fenilo, opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 5 ejemplos de J^C . En realizaciones adicionales, R^C es un anillo C y el anillo C es fenilo no sustituido.
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es un anillo C y el anillo C es fenilo sustituido. En realizaciones adicionales, el anillo C está sustituido por 1 a 3 ejemplos de J^C y en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, grupo alifático C_{1-6} , $-NH_2$, $-CN$ o $-O$ (alifático C_{1-6}). En aún más realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}), $-CN$ o $-NH_2$. En todavía más realizaciones, el anillo C es fenilo sustituido por 1 a 2 ejemplos de J^C . En todavía aún más realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de fluoro, metilo, $-CN$ o $-OCH_3$.
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es un anillo C, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido por hasta 5 ejemplos de J^C .
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es el anillo C, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido. En realizaciones adicionales, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, triazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. En aún más realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazin-3-ilo. En todavía más realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o piridinilo. En incluso aún más realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo.
- En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es el anillo C, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido por hasta 5 ejemplos de J^C . En realizaciones adicionales, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, triazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. En aún más realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de furanilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazin-3-ilo. En todavía más realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de tienilo, tiazolilo, oxazolilo,

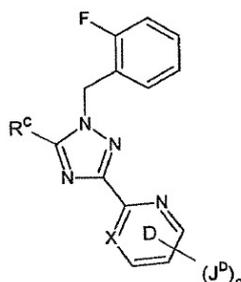
1,3,4-oxadiazolilo o piridinilo. En incluso aún más realizaciones, el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros como anillo C se selecciona de furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo; y se sustituye independientemente con hasta 2 ejemplos de J^C . En algunas de las realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, grupo alifático C_{1-6} , $-CN$, $-NH_2$ o $-O$ (alifático C_{1-6}).

En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es el anillo C, en donde el anillo C es tienilo o piridinilo sustituido por 1 a 3 ejemplos de J^C y cada J^C se selecciona independientemente de un halógeno, grupo alifático C_{1-6} , $-NH_2$, o $-O$ (alifático C_{1-6}). En realizaciones adicionales, cada J^C se selecciona independientemente de grupo alifático C_{1-6} . En aún más realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de metilo, etilo, propilo o isopropilo. En todavía más realizaciones, cada J^C se selecciona independientemente de un átomo de halógeno, metilo, $-NH_2$ o $-OCH_3$.

En algunas de las realizaciones de Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, R^C es el anillo C, en donde el anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros. En realizaciones adicionales, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotienilo o indolilo. En aún más realizaciones, el anillo C es benzofuran-2-ilo, furo[3,2-b]piridinilo o benzotienilo.

En algunas de las realizaciones, la invención se dirige al compuesto que tiene Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

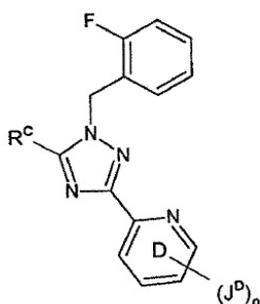
En algunas de las realizaciones del compuesto de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto tiene Fórmula IIA,



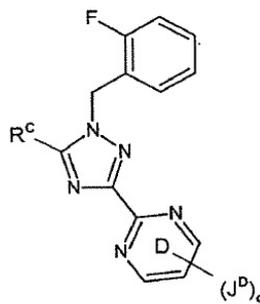
Fórmula IIA

20

En algunas de las realizaciones del compuesto de la Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto tiene Fórmula III o Fórmula IV:

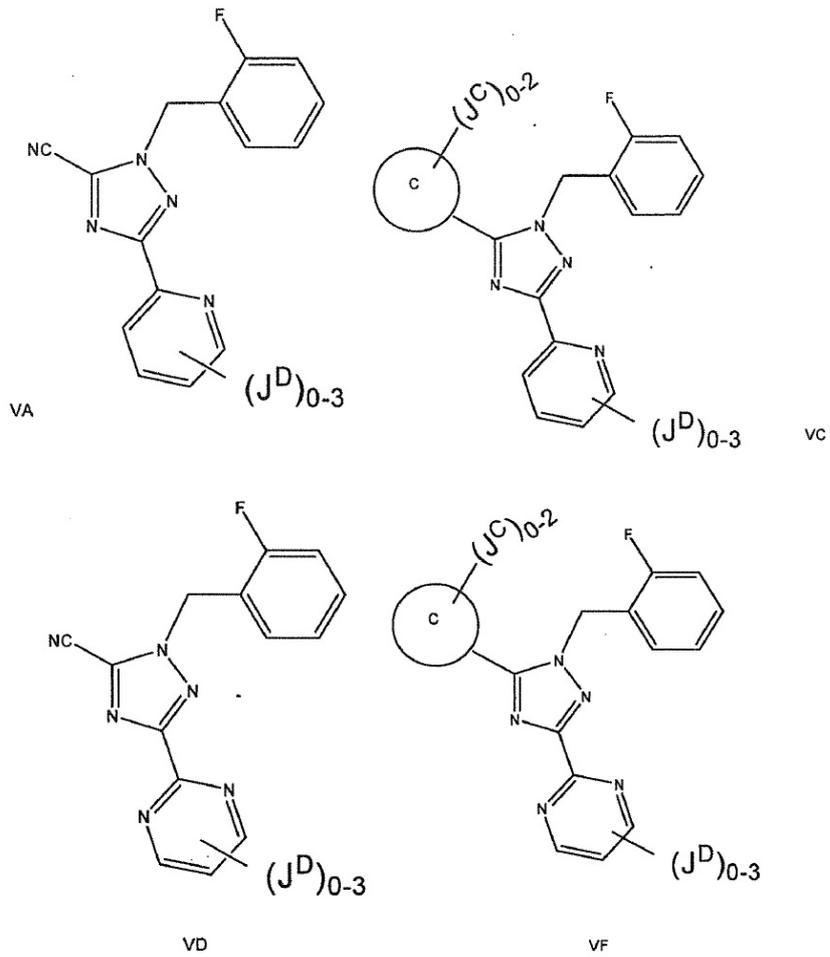


Fórmula III

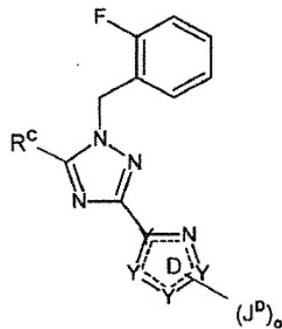


Fórmula IV

En realizaciones adicionales, el compuesto tiene una de las Fórmulas VA, VC, VD y VF:



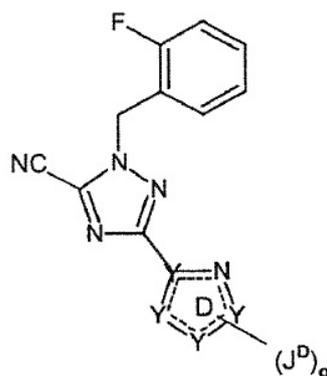
En algunas de las realizaciones, la invención se dirige al compuesto de Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones adicionales, el compuesto tiene Fórmula IIB:



Fórmula IIB

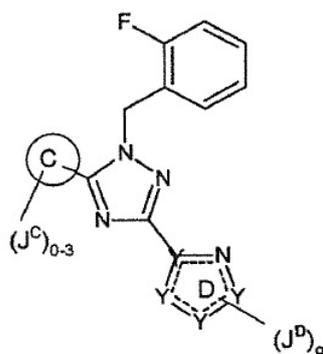
5 En algunas de las realizaciones del compuesto de Fórmula IIB, R^C es halo, $-CN$ o $-alquilo C_{1-6}$.

En alguna de las realizaciones del compuesto de la Fórmula IIB, R^C es $-CN$ y el compuesto se representa por la Fórmula VI:



Fórmula VI

En algunas de las realizaciones del compuesto de la Fórmula IIB, R^C es el anillo C y el compuesto se representa por la Fórmula VII:

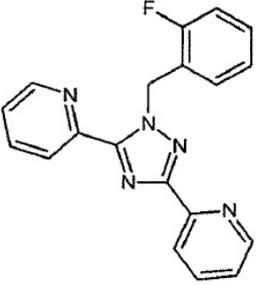
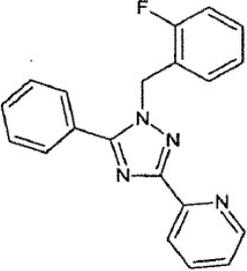
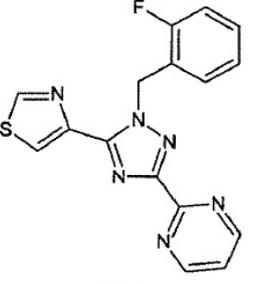
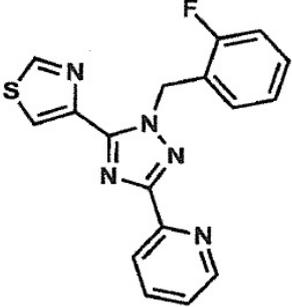
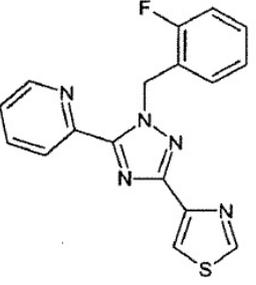
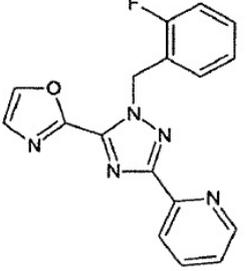


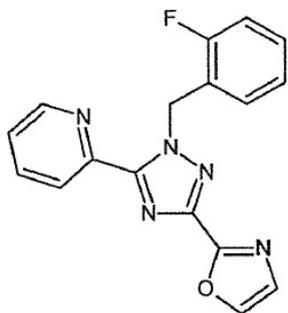
Fórmula VII

- 5 en donde el símbolo de la letra C circundada representa el anillo C. En realizaciones adicionales, el anillo C se selecciona de un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros; en donde cada uno de dicho anillo fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 8 miembros, o heterociclo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C .
- 10 En aún más realizaciones, el anillo C se selecciona de un anillo fenilo, anillo ciclopropilo, anillo ciclobutilo, anillo azetidino, anillo tiazolilo o anillo oxazolilo. En todavía más realizaciones, el anillo C es un anillo tiazolilo o anillo oxazolilo, por ejemplo, anillo tiazol-2-ilo, anillo tiazol-4-ilo, anillo oxazol-2-ilo y anillo oxazol-4-ilo. En incluso aún más realizaciones, el anillo C es un anillo tiazol-2-ilo o anillo tiazol-4-ilo.

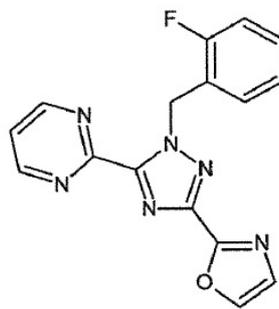
- 15 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula IA y Fórmula IB se seleccionan de los enumerados en las Tablas 1a y 1b en esta memoria.

Tabla 1a

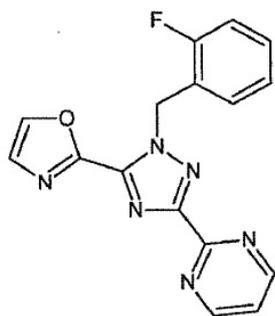
| | |
|---|--|
|  <p>I-1</p> |  <p>I-2</p> |
|  <p>I-3</p> |  <p>I-4</p> |
|  <p>I-5</p> |  <p>I-6</p> |



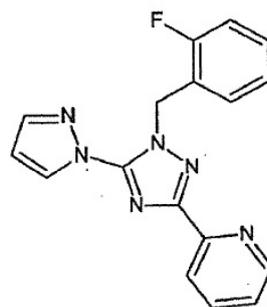
I-7



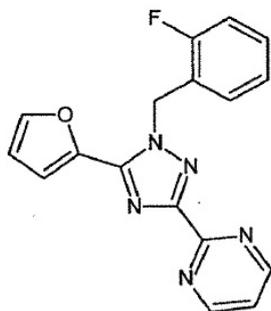
I-8



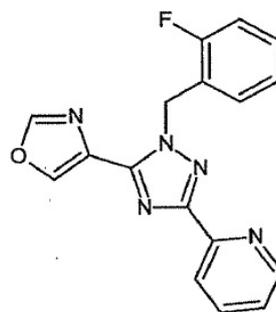
I-9



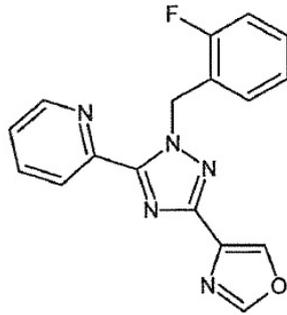
I-10



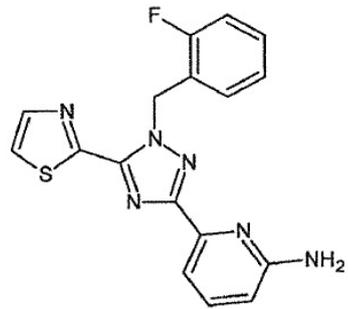
I-11



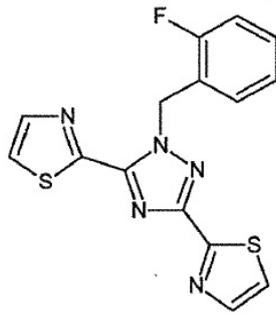
I-12



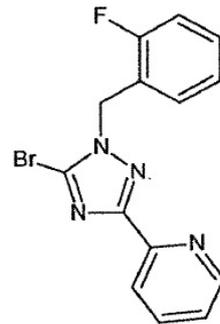
I-13



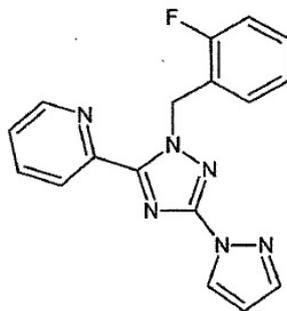
I-14



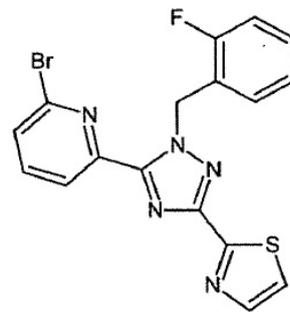
I-15



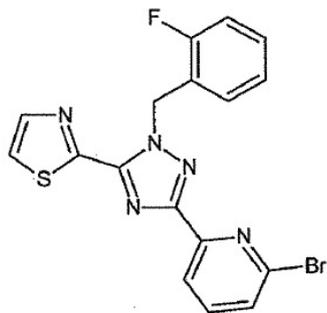
I-16



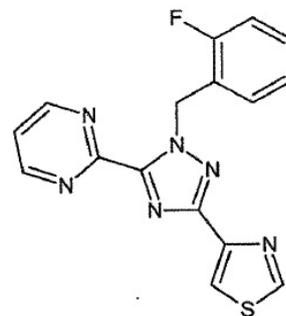
I-17



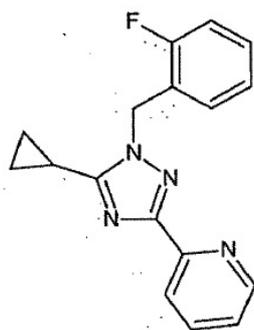
I-18



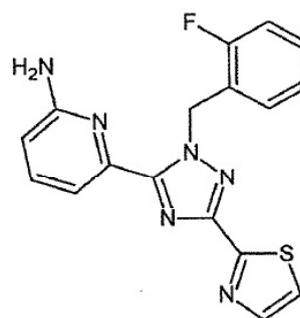
I-19



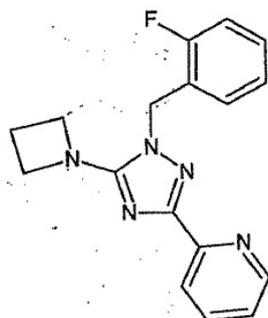
I-20



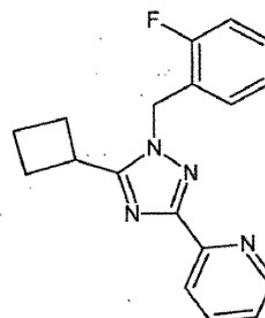
I-21



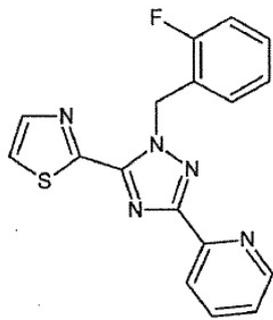
I-22



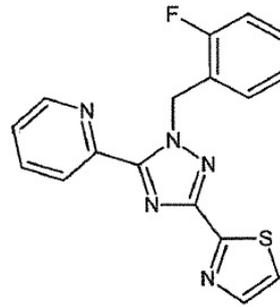
I-23



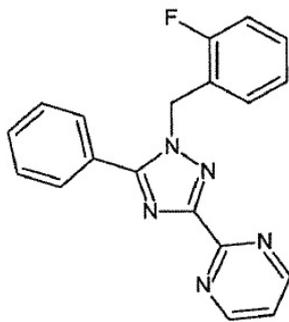
I-24



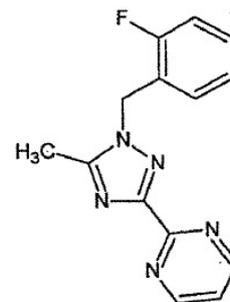
I-25



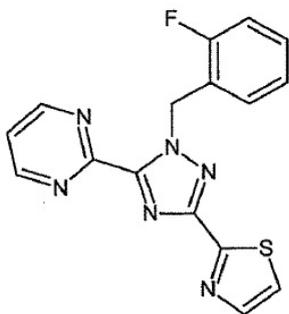
I-26



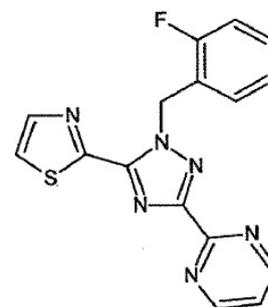
I-27



I-28



I-29



I-30

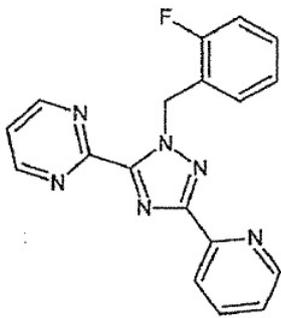
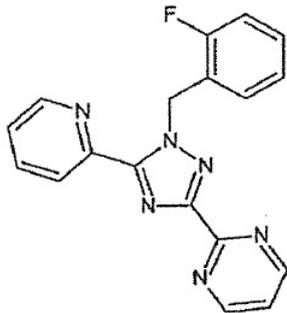
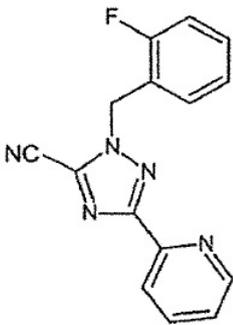
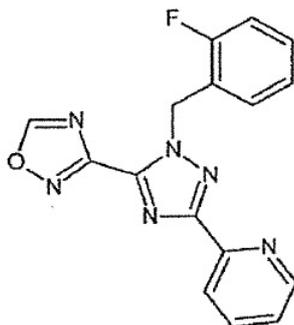
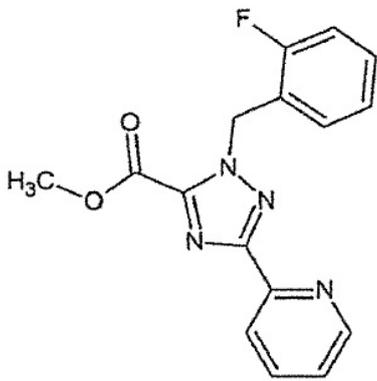
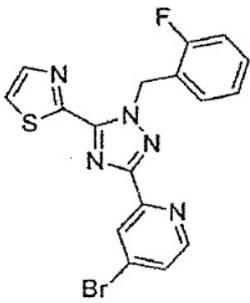
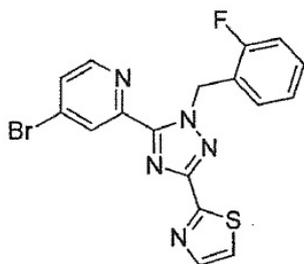
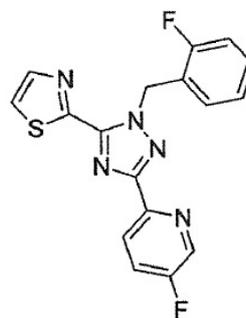
| | |
|---|--|
|  <p style="text-align: center;">I-31</p> |  <p style="text-align: center;">I-32</p> |
|  <p style="text-align: center;">I-33</p> |  <p style="text-align: center;">I-34</p> |

Tabla 1b

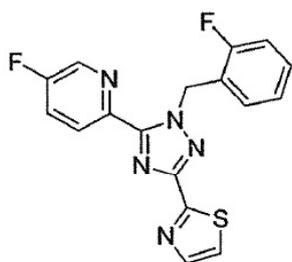
| | |
|---|---|
|  <p>Referencia I-35</p> |  <p style="text-align: center;">I-36</p> |
|---|---|



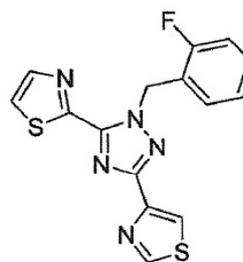
I-37



I-38



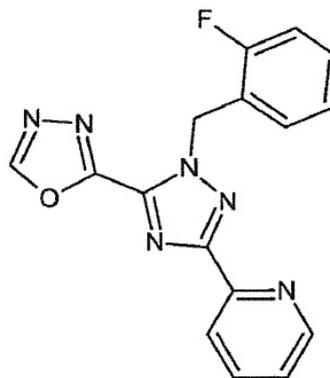
I-39



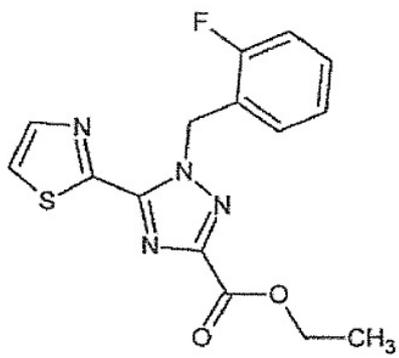
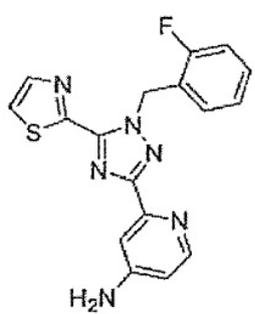
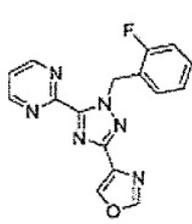
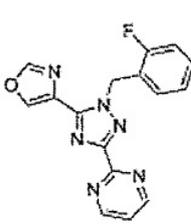
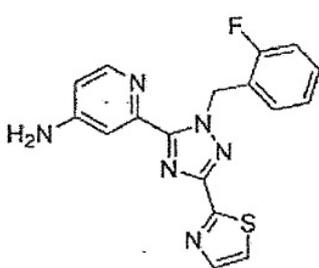
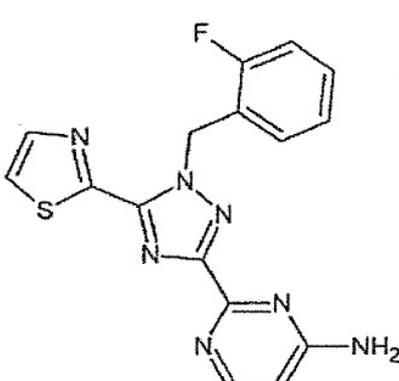
I-40

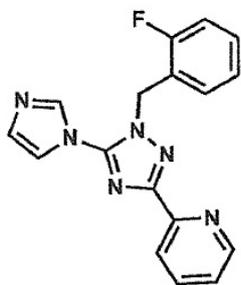


I-41

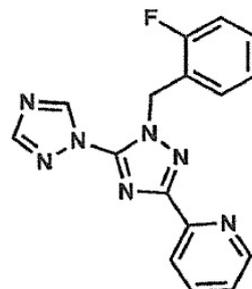


I-42

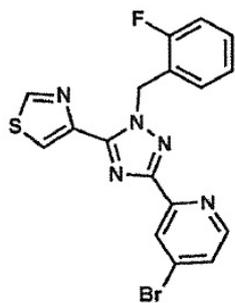
| | |
|--|--|
|  <p>Referencia I-43</p> |  <p>I-44</p> |
|  <p>I-45</p> |  <p>I-46</p> |
|  <p>I-47</p> |  <p>I-48</p> |



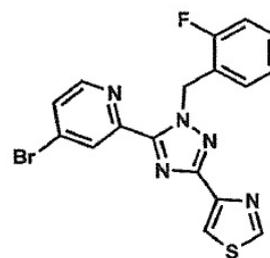
I-49



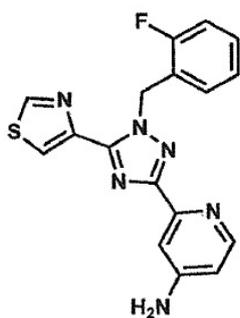
I-50



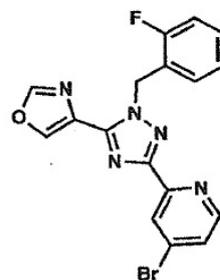
I-51



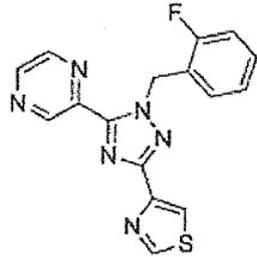
I-52



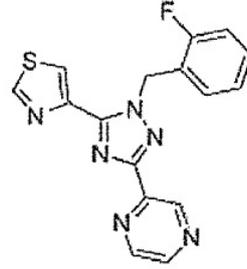
I-53



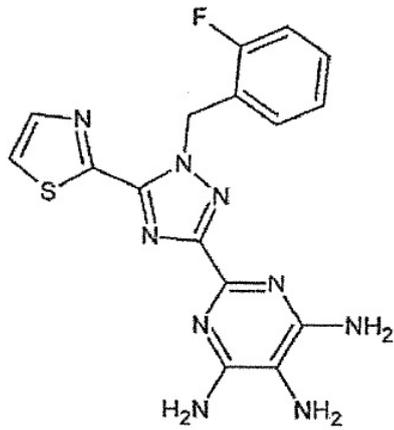
I-54



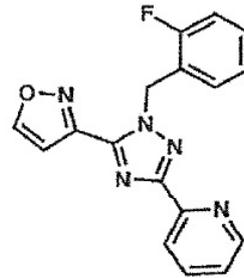
I-55



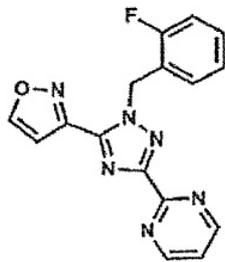
Referencia I-56



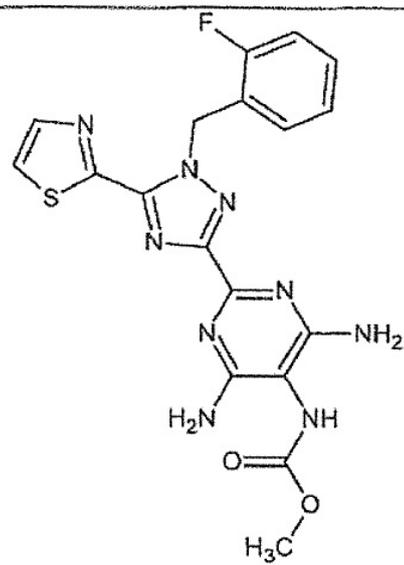
I-57



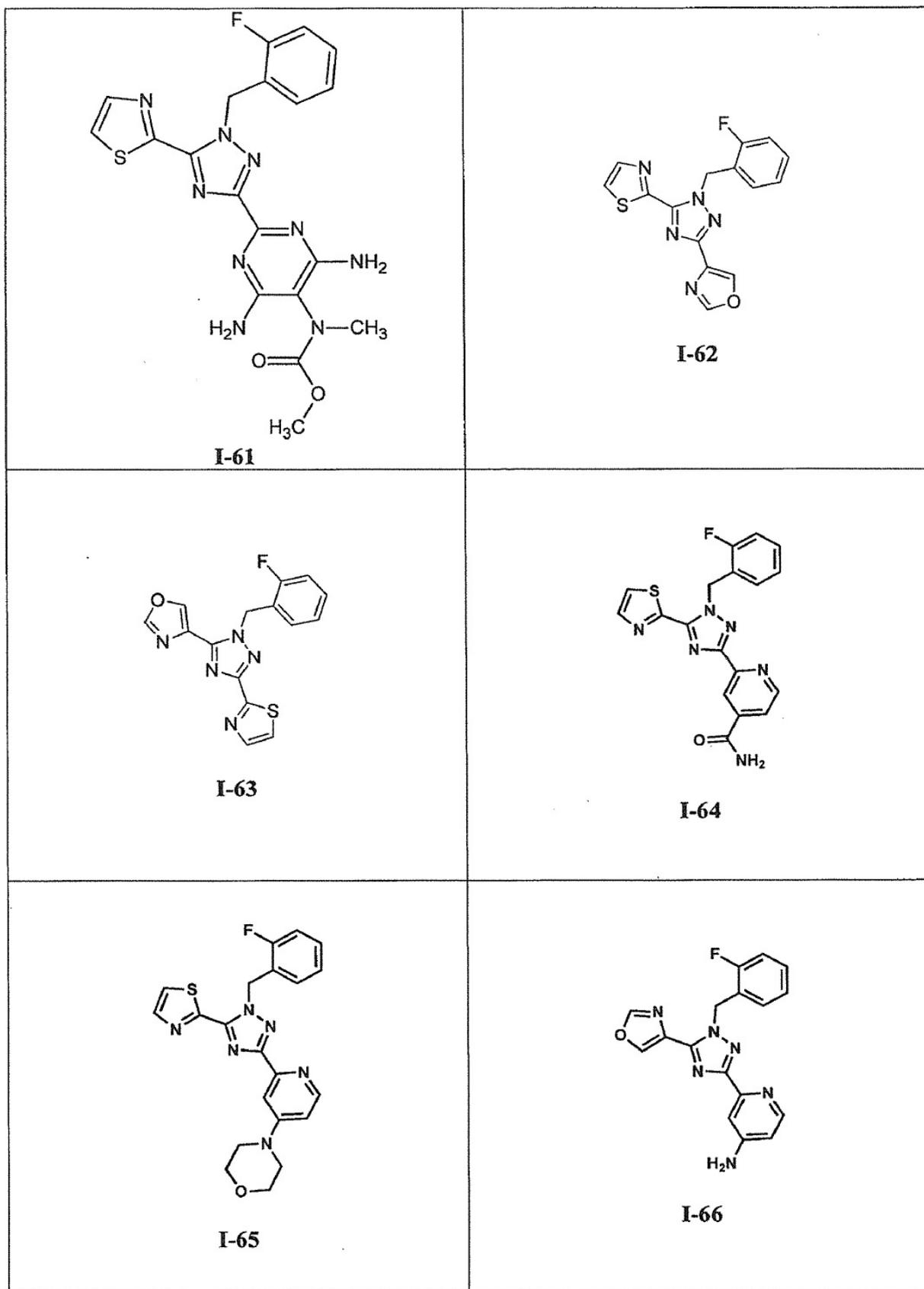
I-58

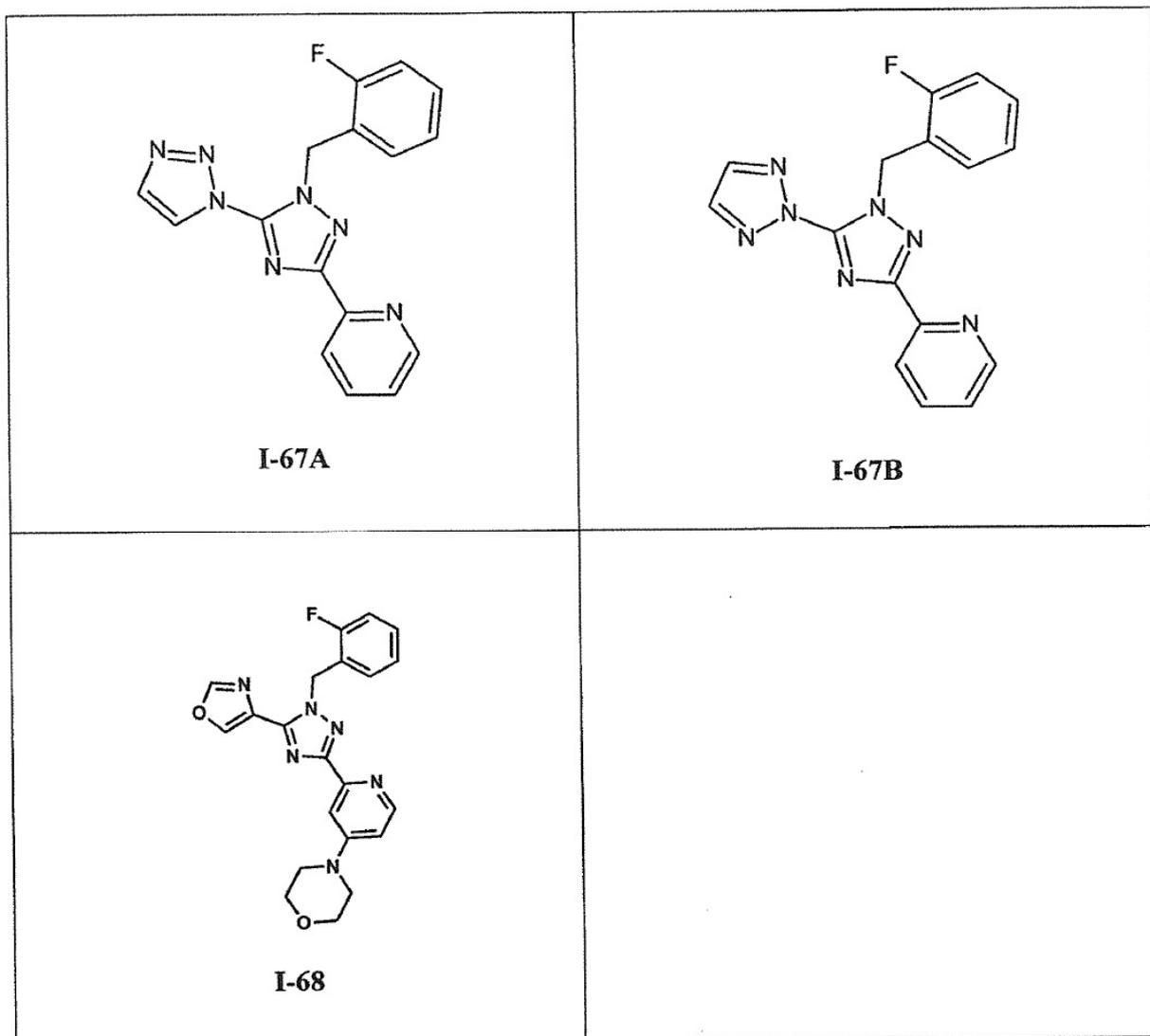


I-59



I-60



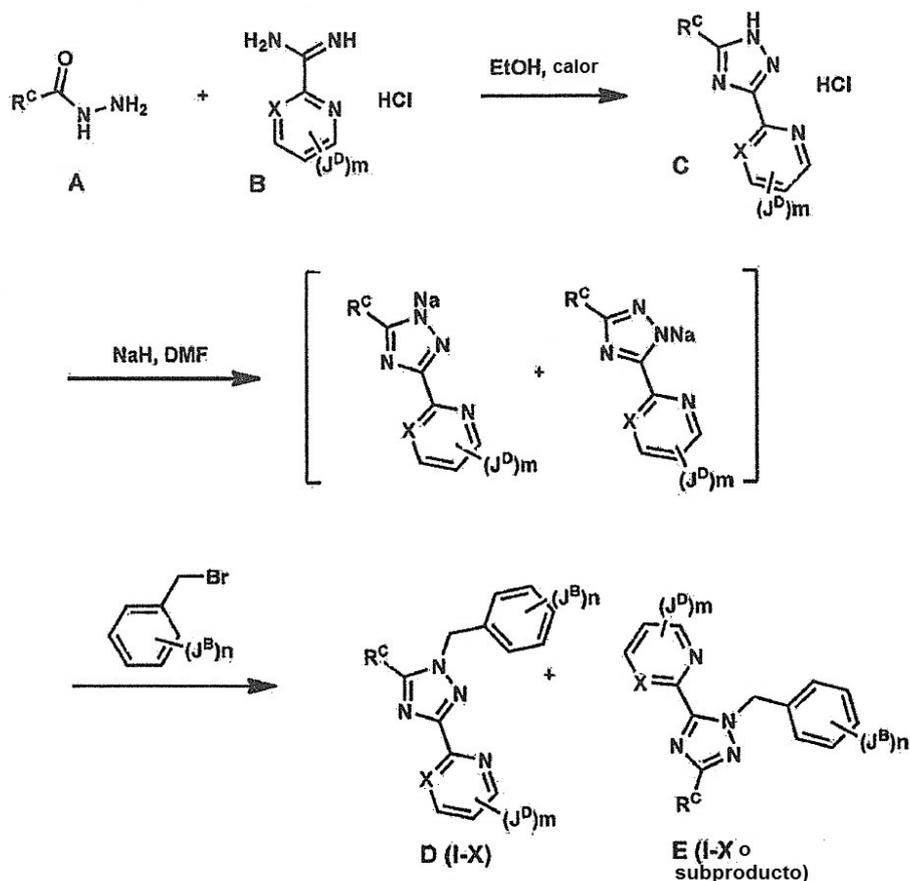


Métodos de preparación de los compuestos

Los compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB pueden prepararse según los esquemas y ejemplos representados y descritos a continuación. A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida y varios intermedios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles o prepararse usando métodos sintéticos bien conocidos. Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB como se describe en esta memoria.

Los procedimientos sintéticos generales para los compuestos de esta invención se describen a continuación. Los esquemas sintéticos se presentan como ejemplos y no limitan el alcance de la invención de ninguna forma.

Procedimiento General A

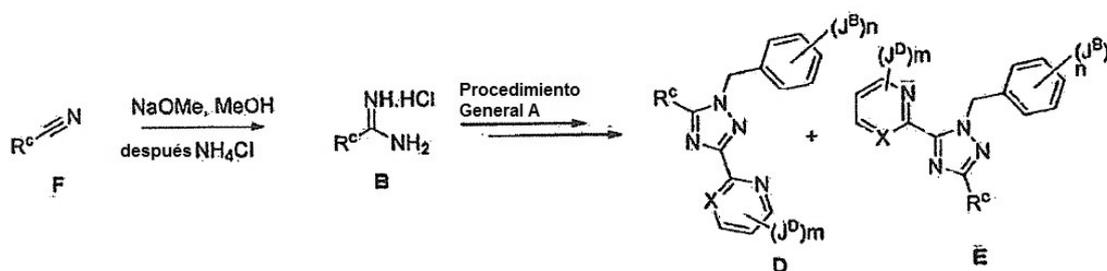


5 Etapa 1: Formación de triazol: Se calienta una mezcla de hidrazida A (1,0 eq.) y amidina B (1,0 eq.) en EtOH (0,05 a 0,3 M dependiendo de la solubilidad) en un vial sellado, por ejemplo, a aproximadamente 100-110°C (temperatura del baño) y se monitoriza por análisis LC/MS. Una vez completa (tiempo de reacción típicamente de 24 h), la mezcla de reacción se concentra, se hace azeótropa con tolueno y se secó al vacío para proporcionar triazol C como la sal de hidrocloreuro. Se continúa a la etapa de alquilación sin ninguna purificación adicional.

10 Etapa 2: Alquilación: Se disuelve triazol C en DMF y se trata con hidruro sódico (por ejemplo, aproximadamente 60% en p/p en aceite mineral, aproximadamente 2,0 eq.) y el bromuro de bencilo apropiado (por ejemplo, aproximadamente 1,5 eq.). La reacción se agita a temperatura ambiente y se monitoriza por análisis LC/MS. Una vez completa (tiempo de reacción típicamente de 30 min), la disolución de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua (por ejemplo, 4 veces) y salmuera. La fase orgánica se seca, por ejemplo, sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El material en bruto se purifica usando cromatografía de SiO_2 y un gradiente de disolvente apropiado (acetato de etilo/hexanos o DCM/metanol) para proporcionar productos D y E. En todos los casos, los dos regioisómeros son fácilmente separables. Las designaciones estructurales se basan en análisis de 1H RMN y se confirman mediante actividades observadas en ensayos biológicos.

15

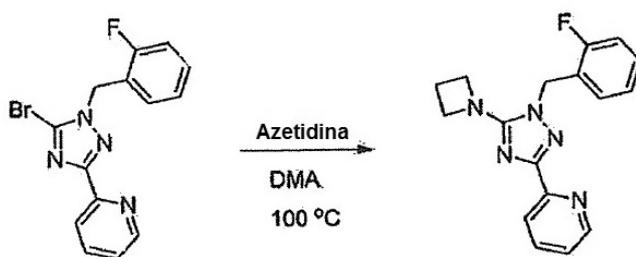
Procedimiento General B



5 Formación de amidina: El nitrilo F se trata con metóxido sódico (por ejemplo, aproximadamente 0,5 M en metanol, aproximadamente 0,5 eq.) a temperatura ambiente y se monitoriza por análisis LC/MS. Una vez que el nitrilo de partida se consume (el tiempo de reacción fue típicamente de 2-7 h), se añade cloruro de amonio (por ejemplo, aproximadamente 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 16-24 h. La mezcla de reacción se concentra y se seca al vacío. En algún caso, la amidina en bruto se recoge por filtración.

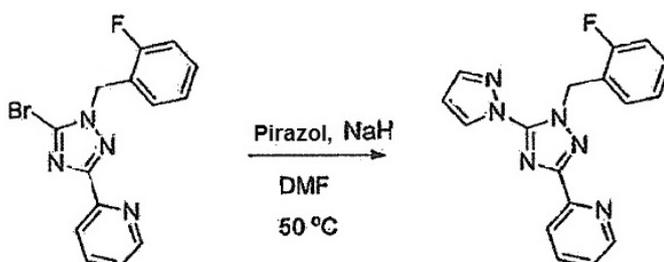
La amidina en bruto se usa entonces como uno de los compuestos de partida en el Procedimiento General A descrito anteriormente sin ninguna purificación adicional para dar Compuestos D y E.

10 Procedimiento General C



15 Una disolución de 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16), en DMA se trata con un gran exceso de azetidina (por ejemplo, ~30 eq.). La disolución resultante se calienta a aproximadamente 100°C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 18 h. La disolución de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en disolución de NaOH 1N y después se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se secan, por ejemplo, sobre MgSO₄ o Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente apropiado (MeOH-CH₃CN (1:7)/CH₂Cl₂) para dar 2-(5-(azetidín-1-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-23) como un sólido.

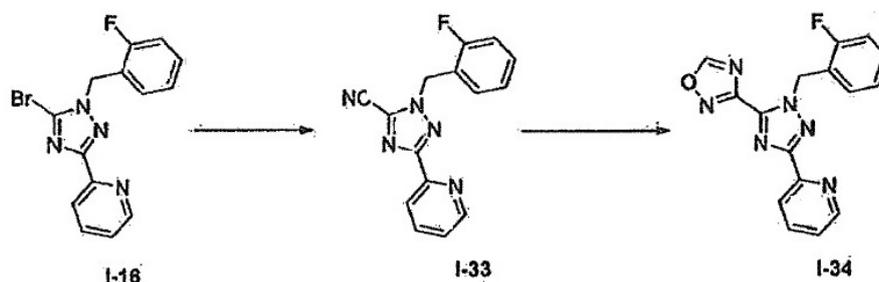
Procedimiento General D



20 Una disolución de pirazol (1,1 eq.) en DMF se trata con hidruro sódico (por ejemplo, aproximadamente 60% en p/p en aceite mineral, aproximadamente 1,2 eq.) y se agita durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente, 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16, por ejemplo 1,0 eq.) se añade entonces. La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 50°C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 1 h. La disolución de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se filtra para dar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(1H-pirazol-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-10) como un sólido.

25

Procedimiento General E

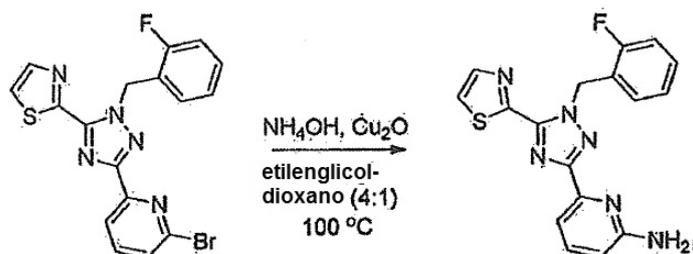


5 A una disolución de 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16, por ejemplo, aproximadamente 0,95 g, 2,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (por ejemplo, 9,5 mL) se añade cianuro de potasio (por ejemplo, aproximadamente 0,928 g, 14,3 mmoles). Después de calentar la disolución a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 22 h, la disolución se diluye con acetato de etilo (por ejemplo, aproximadamente 125 mL) y agua (por ejemplo, aproximadamente 100 mL). Las fases se separan, y la fase acuosa de extrae con acetato de etilo (por ejemplo, aproximadamente 2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua (por ejemplo, aproximadamente 50 mL) y salmuera (por ejemplo, aproximadamente 50 mL), se secan, por ejemplo, sobre sulfato sódico o sulfato de magnesio, se filtran y el disolvente se elimina al vacío para dar el producto en bruto, I-33. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-15% de acetato de etilo en diclorometano) da 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo I-33 (I-33) como un sólido.

15 A una disolución de 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo (I-33, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, 0,358 mmoles) y carbonato de potasio (por ejemplo, aproximadamente 198 mg, 1,43 mmoles) en metanol (por ejemplo, aproximadamente 3,6 mL) se añade hidrocloreuro de hidroxilamina (por ejemplo, aproximadamente 75 mg, 1,1 mmoles). La disolución se calienta a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1,25 h, en cuyo punto la disolución se diluye con acetato de etilo (por ejemplo, aproximadamente 20 mL) y los sólidos se filtran a través de un tapón de algodón. El disolvente se elimina al vacío y el residuo en bruto se diluye con agua (por ejemplo, aproximadamente 50 mL) y una mezcla de diclorometano y 2-propanol, por ejemplo, una mezcla 5:1 de diclorometano y 2-propanol (por ejemplo, aproximadamente 50 mL). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (por ejemplo, aproximadamente 50 mL), se seca, por ejemplo, sobre sulfato sódico o sulfato de magnesio, y el disolvente se elimina al vacío. A la 1-(2-fluorobencil)-N'-hidroxi-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboximidamida en bruto resultante se añade ortoformiato de trimetilo (por ejemplo, aproximadamente 4,5 mL, 41 mmoles) y una cantidad catalítica de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (por ejemplo, aproximadamente 3,4 mg, 0,018 mmoles). La disolución se calienta a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 1,5 h, y el ortoformiato en exceso se elimina al vacío para dar el producto en bruto, I-34. La purificación por cromatografía en gel de sílice (por ejemplo, 20-80% de acetato de etilo en hexanos) da 3-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol, I-34, como un sólido.

Procedimiento General F

30 En los compuestos de Fórmula IA o IB, cualquier sustituyente bromo en el anillo D, es decir, cuando J^D es Br, puede convertirse en un sustituyente amino con el procedimiento como se muestra a continuación para obtener el correspondiente compuesto que tiene -NH₂ como J^D. De forma similar, cualquier sustituyente bromo en el anillo C, es decir, cuando J^C es Br, en un compuesto de Fórmula IA o IB puede convertirse en un sustituyente amino con el procedimiento como se muestra a continuación para obtener el correspondiente compuesto que tiene -NH₂ como J^C.
35 En el esquema de reacción descrito a continuación, el compuesto I-19 se usa como un ejemplo para demostrar la conversión de un sustituyente anular de bromo, por ejemplo, Br como J^D, a un sustituyente anular amino, por ejemplo, -NH₂ como J^D, en un compuesto de Fórmula IA o IB.



40 A una suspensión de 2-(3-(6-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazol (I-19) y óxido de cobre (II) (por ejemplo, aproximadamente 0,2 eq.) en etilenglicol-dioxano (por ejemplo, aproximadamente 4:1) en un tubo

sellado se añade disolución de hidróxido de amonio (por ejemplo, ~29% en agua, ~30 eq.). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 100°C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 24 h. La disolución de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en disolución de NaOH 1N y después se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se secan, por ejemplo, sobre Na₂SO₄ o MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente apropiado (EtOAc/hexanos) para dar 6-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (I-14) como un sólido.

Sales farmacéuticamente aceptables

La frase “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en esta memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB. Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Ejemplos donde múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en esta memoria incluyen los derivados de ácidos y bases, inorgánicos y orgánicos, adecuados. En algunas realizaciones, las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En otras realizaciones las sales pueden prepararse a partir de la forma libre del compuesto en una etapa sintética separada.

Cuando el compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB es ácido o contiene un bioisómero suficientemente ácido, “sales farmacéuticamente aceptables” adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Realizaciones particulares incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se dan de forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-sup.1-dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB es básico o contiene un bioisómero suficientemente básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Realizaciones particulares incluyen ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Otras sales ejemplares incluyen, aunque no están limitadas a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluensulfonato y palmoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe más completamente por Berg et al., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Los compuestos descritos en esta memoria, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden formularse como composiciones farmacéuticas o “formulaciones”.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente. Vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y propósito para el que se está formulando el compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB. Los disolventes se seleccionan generalmente en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS-considerados generalmente como seguros) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos

- tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también otros tipos de excipientes tales como uno o más tampones, agentes estabilizantes, antiadherentes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, aglutinantes, agentes de suspensión, disgregantes, cargas, sorbentes, recubrimientos (por ejemplo, de liberación entérica o lenta), conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, glidantes, auxiliares de procesado, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB o composición farmacéutica del mismo) o auxiliar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).
- Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia de fármaco en masa (es decir, el compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula IA o IB, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede estar en una forma estabilizada, tal como un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. Un compuesto que tiene el grado deseado de pureza se mezcla opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una disolución acuosa. La formulación puede realizarse mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, aunque puede oscilar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. Cuando el agente descrito en esta memoria es una dispersión amorfa sólida formada mediante un procedimiento disolvente, pueden añadirse aditivos directamente a la disolución seca por pulverizado cuando se forma la mezcla de manera que el aditivo se disuelve o suspende en la disolución como una lechada que puede entonces secarse por pulverizado. De forma alternativa, los aditivos pueden añadirse después del procedimiento de secado por pulverizado para ayudar en la formación del producto formulado final.
- El compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito. Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden prepararse para varias rutas y tipos de administración. Varias formas de dosificación pueden existir para el mismo compuesto, ya que diferentes procesos médicos garantizarían diferentes rutas de administración.
- La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de transporte para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del sujeto tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo prevista para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de transporte que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de disolución para que la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/h pueda darse. Como una proposición general, la cantidad farmacéuticamente efectiva inicial del inhibidor administrado estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg por dosis, a saber aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, con el intervalo inicial típico de compuesto usado siendo 0,3 a 15 mg/kg/día.
- El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en esta memoria se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que se está observando por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. La cantidad terapéuticamente o farmacéuticamente efectiva del compuesto a administrar estará gobernada por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para mejorar, curar o tratar la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas.
- Las composiciones farmacéuticas de Fórmula IA o Fórmula IB se formularán, dosificarán y administrarán en un modo, es decir, cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y ruta de administración, de acuerdo con la buena práctica médica. Los factores de consideración en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero particular a tratar, el proceso clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de reparto del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos por los médicos, tal como la edad, peso y respuesta del paciente individual.
- El término "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en la prevención o disminución sustancial de las oportunidades para adquirir una enfermedad o trastorno o en la reducción de la gravedad de la enfermedad o trastorno antes de que se adquiera o la reducción de la gravedad de uno o más de sus síntomas antes de que se desarrollen los síntomas. Aproximadamente, las medidas profilácticas se dividen entre profilaxis *primaria* (para prevenir el desarrollo de una enfermedad) y profilaxis *secundaria* (por la cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente se protege frente al empeoramiento de este proceso).

Diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son aquellos que no son tóxicos a los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol y m-cresol); proteínas, tal como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tal como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tal como EDTA; azúcares tal como sacarosa, manitol, tretralosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEENTM, PLURONICSTM o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden estar también atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metacrilato de metilo), respectivamente; en sistemas de reparto de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microsferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (en adelante "Remington's").

Los "sistemas de reparto de fármaco controlado" suministran el fármaco al cuerpo de una manera controlada de forma precisa para ajustar el fármaco y los procesos a tratar. El objetivo principal es alcanzar una concentración de fármaco terapéutica en el sitio de acción para la duración de tiempo deseada. El término "liberación controlada" se usa a menudo para referirse a una variedad de métodos que modifican la liberación del fármaco desde una forma de dosificación. Este término incluye preparados marcados como "liberación extendida", "liberación retrasada", "liberación modificada" o "liberación sostenida". En general, se puede mantener la liberación controlada de los agentes descritos en esta memoria a través del uso de una amplia variedad de vehículos poliméricos y sistemas de liberación controlada que incluyen matrices erosionables y no erosionables, dispositivos de control osmótico, varios dispositivos de depósito, recubrimientos entéricos y dispositivos de control multiparticulados.

Los "preparados de liberación sostenida" son las aplicaciones más comunes de liberación controlada. Ejemplos adecuados de preparados de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto, cuyas matrices están en forma de artículos con forma, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol de vinilo)), polilactidas (Patente de EE.UU. núm. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradable, ácido láctico-ácido glicólico degradable, y ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico.

También pueden prepararse "preparados de liberación inmediata". El objetivo de estas formulaciones es poner el fármaco en la corriente sanguínea y el sitio de acción tan rápido como sea posible. Por ejemplo, para disolución rápida, la mayoría de los comprimidos se diseñan para experimentar la rápida desintegración a gránulos y posterior disgregación a partículas finas. Esto proporciona una mayor área superficial expuesta al medio de disolución, dando por resultado una velocidad de disolución más rápida.

Los agentes descritos en esta memoria pueden incorporarse en un dispositivo de liberación controlada de matriz polimérica erosionable o no erosionable. Por una matriz erosionable se entiende erosionable en agua o hinchable en agua o soluble en agua en el sentido de ser o bien erosionable o hinchable o soluble en agua pura o que necesita la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica suficientemente para provocar erosión o disolución. Cuando se pone en contacto con el medio acuoso de uso, la matriz polimérica erosionable absorbe agua y forma un gel o matriz hinchada por agua que atrapa al agente descrito en esta memoria. La matriz hinchada por agua se erosiona, hincha, disgrega o disuelve gradualmente en el medio de uso, controlando así la liberación de un compuesto descrito en esta memoria al medio de uso. Un ingrediente de esta matriz hinchada por agua es el polímero hinchable, erosionable o soluble en agua, que puede describirse generalmente como un osmopolímero, hidrogel o polímero hinchable en agua. Dichos polímeros pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros. En ciertas realizaciones, pueden ser polímeros sintéticos derivados de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y óxido. En otras realizaciones, pueden ser derivados de polímeros que se dan de forma natural tal como polisacáridos (por ejemplo, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarroba, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano), almidones (por ejemplo, dextrina y maltodextrina), coloides hidrófilos (por ejemplo pectina), fosfatidas (por ejemplo lecitina), alginatos (por ejemplo, alginato de amonio, alginato de sodio, potasio o calcio, alginato de propilenglicol), gelatina, colágeno y celulósicos. Los celulósicos son polímeros de celulosa que se han modificado por reacción de al menos una parte de los grupos hidroxilo en las unidades de repetición de sacárido con un compuesto para formar un sustituyente unido a éster o uno unido a éter. Por ejemplo, el celulósico etilcelulosa tiene un sustituyente etilo unido a éter unido a la unidad de repetición de sacárido, mientras el celulósico acetato de celulosa tiene un sustituyente acetato unido a éster. En ciertas realizaciones, los celulósicos para la matriz erosionable comprenden celulósicos solubles en agua y erosionables en agua pueden incluir, por ejemplo, etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa

(HPMC), HPMCP, HPMCAS, trimelitato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC). En ciertas realizaciones, los celulósicos comprenden varios grados de baja viscosidad (PM menor que o igual a 50.000 daltons, por ejemplo, las series Dow Methocel™ E5, E15LV, E50LV y K100LY) y alta viscosidad (PM mayor que 50.000 daltons, por ejemplo, E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M y las series Methocel™ K) HPMC. Otros tipos disponibles comercialmente de HPMC incluyen las series Shin Etsu Metolose 90SH.

Otros materiales útiles como el material de matriz erosionable incluyen, aunque no están limitados a, pululano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol de vinilo), poli(acetato de vinilo), ésteres de ácidos grasos de glicerol, poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, Nueva Jersey) y otros derivados de ácido acrílico tal como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

De forma alternativa, los agentes de la presente invención pueden administrarse por o incorporarse en un dispositivo de matriz no erosionable. En dichos dispositivos, un agente descrito en esta memoria se distribuye en una matriz inerte. El agente se libera por difusión a través de la matriz inerte. Ejemplos de materiales adecuados para la matriz inerte incluyen plásticos insolubles (por ejemplo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo), polietileno), polímeros hidrófilos (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crospovidona)), y compuestos grasos (por ejemplo cera carnauba, cera microcristalina y triglicéridos). Dichos dispositivos se describen además en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (2000).

Como se nota anteriormente, los agentes descritos en esta memoria pueden incorporarse también en un dispositivo de control osmótico. Dichos dispositivos incluyen generalmente un núcleo que contiene uno o más agentes como se describen en esta memoria y un recubrimiento permeable al agua, no soluble y no erosionable, que rodea el núcleo que controla la afluencia de agua en el núcleo desde un medio acuoso de uso para así provocar la liberación de fármaco por extrusión de algo o todo el núcleo al medio de uso. En ciertas realizaciones, el recubrimiento es polimérico, permeable al agua, y tiene al menos un puerto de reparto. El núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico que actúa para absorber agua desde el medio circundante por medio de dicha membrana semi-permeable. El agente osmótico contenido en el núcleo de este dispositivo puede ser un polímero hidrófilo hinchable por agua o puede ser un osmógeno, también conocido como un osmoagente. La presión se genera en el dispositivo que fuerza al(a los) agente(s) fuera del dispositivo por medio de un orificio (de un tamaño diseñado para minimizar la difusión de soluto mientras se evita el crecimiento de una cabeza de presión hidrostática). Ejemplos no limitantes de dispositivos de control osmótico se describen en la Serie de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 09/495.061.

La cantidad de polímeros hidrófilos hinchable con agua presentes en el núcleo pueden oscilar de aproximadamente 5 a aproximadamente 80% en peso (que incluyen por ejemplo, 10 a 50% en peso). Ejemplos no limitantes de materiales del núcleo incluyen polímeros de vinilo hidrófilo y acrílico, polisacáridos tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulado, poli(alcohol de vinilo) (PVA), copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques PEO grandes, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato sódico, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón sódico. Otros materiales incluyen hidrogeles que comprenden redes interpenetrantes de polímeros que pueden formarse por polimerización de adición o condensación, cuyos componentes pueden comprender monómeros hidrófilos e hidrófobos tal como los mencionados. Polímeros hidrófilos hinchables con agua incluyen aunque no están limitados a PEO, PEG, PVP, croscarmelosa sódica, HPMC, glicolato de almidón y sodio, poli(ácido acrílico) y versiones reticuladas o mezclas de los mismos.

El núcleo puede incluir también un osmógeno (u osmoagente). La cantidad de osmógeno presente en el núcleo puede oscilar de aproximadamente 2 a aproximadamente 70% en peso (que incluye, por ejemplo, de 10 a 50% en peso). Son clases típicas de osmógenos adecuados ácidos orgánicos, sales y azúcares solubles en agua que son capaces de absorber agua para así efectuar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen aunque no están limitados a sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato sódico, sulfato sódico, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato sódico, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el osmógeno es glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol, cloruro sódico, incluyendo combinaciones de los mismos.

La velocidad de reparto de fármaco se controla por factores tales como la permeabilidad y espesor del recubrimiento, la presión osmótica de la capa que contiene el fármaco, el grado de hidrofiliidad de la capa de hidrogel, y el área superficial del dispositivo. Los expertos en la técnica apreciarán que el aumento del espesor del recubrimiento reducirá la velocidad de liberación, mientras cualquiera de lo siguiente aumentará la velocidad de

liberación: aumentar la permeabilidad del recubrimiento, aumentar la hidrofiliidad de la capa de hidrogel, aumentar la presión osmótica de la capa que contiene el fármaco, o aumentar el área superficial del dispositivo.

5 En ciertas realizaciones, el arrastre de partículas de agentes descritos en esta memoria en el fluido de extrusión durante la operación de dicho dispositivo osmótico es deseable. Para que las partículas se arrastren bien, la forma de fármaco de agente se dispersa en el fluido antes de que las partículas tengan una oportunidad de depositarse en el núcleo del comprimido. Un medio de conseguir esto es añadiendo un disgregante que sirve para romper el núcleo comprimido en sus componentes particulados. Ejemplos no limitantes de disgregantes estándar incluyen materiales tales como glicolato de almidón sódico (por ejemplo, Explotab™ CLV), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), celulosa silicificada microcristalina (por ejemplo, ProSolv™) y croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Soj™) y otros disgregantes conocidos por los expertos en la técnica. Dependiendo de la formulación particular, algunos disgregantes funcionan mejor que otros. Varios disgregantes tienden a formar geles mientras se hinchan con agua, impidiendo así el reparto de fármaco desde el dispositivo. Los disgregantes que no gelifican, que no se hinchan, proporcionan una dispersión más rápida de las partículas de fármaco en el núcleo mientras entra agua en el núcleo. En ciertas realizaciones, los disgregantes que no gelifican, que no se hinchan, son resina, por ejemplo, resinas de intercambio de iones. En una realización, la resina es Amberlite™ IRP 88 (disponible de Rohm and Haas, Filadelfia, PA). Cuando se usa, el disgregante está presente en cantidades que oscilan de aproximadamente 1-25% del agente del núcleo.

20 Otro ejemplo de un dispositivo osmótico es una cápsula osmótica. La carcasa de la cápsula o parte de la carcasa de la cápsula puede ser semipermeable. La cápsula puede llenarse o bien mediante un polvo o líquido que consiste en un agente descrito en esta memoria, excipientes que absorben agua para proporcionar potencial osmótico, y/o polímero hinchable con agua, u opcionalmente excipientes de solubilización. El núcleo de la cápsula pueden hacerse también de manera que tiene un agente bicapa o multicapa análogo a la bicapa, tricapa o geometrías concéntricas descritas anteriormente.

25 Otra clase de dispositivo osmótico útil en esta invención comprende comprimidos hinchables recubiertos, por ejemplo, como se describe en el documento EP378404. Los comprimidos hinchables recubiertos comprenden un núcleo de comprimido que comprende un agente descrito en esta memoria y un material de hinchado, preferiblemente un polímero hidrófilo, recubierto con una membrana, que contiene agujeros, o poros a través de los cuales, en el medio de uso acuoso, el polímero hidrófilo puede extrudir y llevar al agente. De forma alternativa, la membrana puede contener porosígenos solubles en agua poliméricos o de bajo peso molecular. Los porosígenos disuelven en el medio de uso acuoso, proporcionando poros a través de los cuales el polímero hidrófilo y el agente pueden extrudirse. Ejemplos de porosígenos son polímeros solubles en agua tales como HPMC, PEG y compuestos de bajo peso molecular tales como glicerol, sacarosa, glucosa y cloruro sódico. Además, los poros pueden formarse en el recubrimiento taladrando agujeros en el recubrimiento usando un láser u otro medio mecánico. En esta clase de dispositivos osmóticos, el material de membrana puede comprender cualquier polímero formador de película, incluyendo polímeros que son permeables o impermeables al agua, con tal que la membrana depositada en el núcleo del comprimido sea porosa o contenga porosígenos solubles en agua o posea un agujero macroscópico para el ingreso de agua y la liberación de fármaco. Las realizaciones de esta clase de dispositivos de liberación sostenida pueden ser también multicapa, como se describe, por ejemplo, en el documento EP378404.

40 Cuando un agente descrito en esta memoria es un líquido o aceite, tal como una formulación de vehículo de lípidos, por ejemplo como se describe en el documento WO05/011634, el dispositivo de liberación controlada osmótico puede comprender una cápsula de gel blando o gelatina formada con una pared compuesta y que comprende la formulación líquida donde la pared comprende una capa barrera formada sobre la superficie externa de la cápsula, una capa expandible formada sobre la capa barrera, y una capa semipermeable formada sobre la capa expandible. Un puerto de reparto conecta la formulación líquida con el medio de uso acuoso. Dichos dispositivos se describen, por ejemplo, en los documentos US6419952, US6342249, US5324280, US4672850, US4627850, US4203440 y US3995631.

50 Como además se nota adicionalmente, los agentes descritos en esta memoria pueden proporcionarse en forma de microparticulados, que oscilan generalmente en tamaño de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2 mm (incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 100 µm a 1 mm de diámetro). Dichos multiparticulados pueden empaquetarse, por ejemplo, en una cápsula tal como cápsula de gelatina o una cápsula formada a partir de un polímero soluble en agua tal como HPMCAS, HPMC o almidón; dosificarse como una suspensión o lechada en un líquido; o pueden formarse en un comprimido, cápsula o píldora por compresión u otros procedimientos conocidos en la técnica. Dichos multiparticulados pueden hacerse mediante cualquier procedimiento conocido, tal como procedimientos de granulado en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillo, gelatinización o recubriendo por pulverizado los núcleos semilla. Por ejemplo, en procedimientos de granulado en húmedo y en seco, el agente descrito en esta memoria y excipientes opcionales pueden granularse para formar multiparticulados del tamaño deseado.

60 Los agentes pueden incorporarse en microemulsiones, que generalmente son dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente claras, de dos líquidos inmiscibles, tal como aceite y agua, estabilizarse mediante una película interfacial de moléculas tensioactivas (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Nueva York: Marcel Dekker, 1992, volumen 9). Para la preparación de microemulsiones, son necesarios tensioactivo (emulsificante), co-

tensioactivo (co-emulsificante), una fase oleosa y una fase acuosa. Los tensioactivos adecuados incluyen cualquier tensioactivo que sea útil en la preparación de emulsiones, por ejemplo, emulsificantes que se usan típicamente en la preparación de cremas. El co-tensioactivo (o "co-emulsificante") se selecciona generalmente del grupo de derivados de poliglicerol, derivados de glicerol y alcoholes grasos. Las combinaciones emulsificante/co-emulsificante preferidas se seleccionan generalmente aunque no necesariamente del grupo que consiste en: monoestearato de glicerilo y poli(estearato de oxiétileno); polietilenglicol y palmitoestearato de etilenglicol; y triglicéridos caprílico y cáprico y oleil macrogol glicéridos. La fase acuosa incluye no solo agua sino también, típicamente, tampones, glucosa, propilenglicol, polietilenglicoles, preferiblemente polietilenglicoles de menor peso molecular (por ejemplo, PEG 300 y PEG 400), y/o glicerol, y similares, mientras la fase oleosa comprenderá generalmente, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales modificados, aceites de silicona, mezclas de mono-, di- y triglicéridos, mono- y di-ésteres de PEG (por ejemplo, oleil macrogol glicéridos), etc.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden incorporarse en formulaciones de nanopartícula, nanoesfera y nanocápsula farmacéuticamente aceptables (Delie y Blanco-Prieto, 2005, *Molecule* 10:65-80). Las nanocápsulas pueden atrapar generalmente compuestos de una forma estable y reproducible. Para evitar efectos secundarios debido a la sobrecarga polimérica intracelular, pueden diseñarse partículas ultrafinas (de tamaño de alrededor de 0,1 μm) usando polímeros capaces de degradarse in vivo (por ejemplo, nanopartículas de polialquil-cianoacrilato biodegradable). Dichas partículas se describen en la técnica anterior.

Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra realización de la presente invención. Los compuestos pueden recubrirse también en dispositivos médicos implantables, tal como gránulos, o co-formularse con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito de fármaco", permitiendo así que el fármaco se libere durante un periodo de tiempo más largo que la administración de una disolución acuosa del fármaco. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las Patentes de EE.UU. núms. 6.099.562; 5.886.026 y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tal como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), vinilacetato de etileno, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden recubrirse más opcionalmente mediante una última mano adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para transmitir características de liberación controlada en la composición.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración detalladas en esta memoria. Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente al ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, dando forma al producto.

Los términos "administrar", "que administra" o "administración" en referencia a un compuesto, composición o formulación de la invención significa introducir el compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos, "administración" y sus variantes se entiende que cada uno incluye la introducción concurrente y/o secuencial del compuesto y los demás agentes activos.

Las composiciones descritas en esta memoria pueden administrarse sistémicamente o localmente, por ejemplo: oralmente (por ejemplo usando cápsulas, polvos, disoluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos sublinguales y similares), por inhalación (por ejemplo con un aerosol, gas, inhalador, nebulizador o similar), al oído (por ejemplo usando gotas para los oídos), tópicamente (por ejemplo usando cremas, geles, linimentos, lociones, pomadas, pastas, parches transdérmicos, etc.), oftálmicamente (por ejemplo, con gotas oculares, geles oftálmicos, pomadas oftálmicas), rectalmente (por ejemplo usando enemas o supositorios), nasalmente, bucalmente, vaginalmente (por ejemplo, usando duchas vaginales, dispositivos intrauterinos, supositorios vaginales, anillos o comprimidos vaginales, etc.), por medio de un recipiente implantado o similares, o parenteralmente dependiendo de la gravedad y tipo de la enfermedad a tratar. El término "parenteral" como se usa en esta memoria incluye, aunque no está limitado a, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran de forma oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden administrarse de forma oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, aunque no está limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, aunque no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes, normalmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsificantes tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones

orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

5 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes disgregantes tal como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tal como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para enmascarar un gusto desagradable o para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera. Puede emplearse un material enmascarante de sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

20 Las formulaciones de un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB que son adecuadas para la administración oral pueden prepararse como unidades discretas tal como comprimidos, píldoras, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de un compuesto previsto para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

25 Las pastillas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

30 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se nota anteriormente.

35 Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidantes.

40 Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en esta memoria (por ejemplo para administración parenteral) pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleicas pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan normalmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados normalmente, tal como Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o mejoradores de biodisponibilidad que se usan normalmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras, farmacéuticamente aceptables, pueden usarse también para los propósitos de formulaciones inyectables.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja,

parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tal como los presentados anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar un preparado oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

5 Las suspensiones acuosas de compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica, y agentes de dispersión o humectantes tal como una fosfatida que se da de forma natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, poli(estearato de oxietileno)), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoacetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tal como etil o n-propil p-hidroxi-benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.

15 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un litro que retiene las bacterias, o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

20 Para prolongar el efecto de un compuesto descrito en esta memoria, es a menudo deseable ralentizar la absorción del compuesto procedente de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción retrasada de una forma de compuesto administrado de forma parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación de compuesto puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

30 Las disoluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en la corriente sanguínea de un paciente por inyección de bolo local. De forma alternativa, puede ser ventajoso administrar la disolución o microemulsión de una forma tal como para mantener una concentración circulante constante del compuesto actual. Para mantener dicha concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de reparto intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltéc CADD-PLUS™ modelo 5400.

35 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos descritos en esta memoria con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tal como manteca de cacao, cera de abeja, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidas a temperatura ambiente pero líquidas a temperatura corporal y por lo tanto funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo. Otras formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden administrarse también tópicamente, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, del oído, la piel o el tracto intestinal inferior. Formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

45 Formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en esta memoria incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda necesitarse. La formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas oculares se contemplan también como que están en el alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar reparto controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los mejoradores de la absorción pueden usarse también para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos también pueden usarse.

55 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, aunque no están limitados a, aceite mineral, aceite de vaselina, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsificante y agua. De

forma alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Vehículos adecuados incluyen, aunque no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

- 5 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, ajustada en pH, o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina estéril, isotónica, ajustada en pH, o bien con o sin un conservante tal como cloruro de bencalconio. De forma alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina. Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones pueden aplicarse como una pomada o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% en p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada con base de aceite, parafínica o miscible en agua.

- 15 De forma alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos mejoradores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 20 La fase oleosa de emulsiones preparada usando compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB puede constituirse a partir de ingredientes conocidos en una manera conocida. Mientras la fase puede comprender meramente un emulsificante (conocido de otra forma como un emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Un emulsificante hidrófilo puede incluirse junto con un emulsificante lipófilo que actúa como un estabilizador. En algunas realizaciones, el emulsificante incluye tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsificante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la denominada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsificante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para el uso en la formulación de compuestos de Fórmula IA o Fórmula IB incluyen TweenTM-60, SpanTM-80, alcohol de cetosteárido, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

- 30 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse también por aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión convencionales. Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluyendo partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micras en incrementos de micras tal como 0,5, 1, 30, 35 micras, etc.) que se administra por rápida inhalación a través del paso nasal o por inhalación a través de la boca de manera que alcanzan los sacos alveolares.

- 40 La composición (o formulación) farmacéutica para usar puede empaquetarse en una variedad de vías dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en él la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y cristal), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede incluir también un montaje seguro para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del paquete. Además, el recipiente tiene depositado en él una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede también incluir advertencias apropiadas.

- 45 Las formulaciones pueden empaquetarse en recipientes de dosis unitarias o multi-dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que necesita solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o sub-dosis diaria unitaria, como se enumeran anteriormente en esta memoria, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

- 55 En otro aspecto, un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse en una composición veterinaria que comprende un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse de forma parenteral, oral o por cualquier otra ruta deseada.

Métodos terapéuticos

5 La presente descripción se refiere a estimuladores de guanilato ciclasa soluble (GCs), formulaciones farmacéuticas de los mismos y sus usos, solos o en combinación con uno o más agentes adicionales, para tratar y/o prevenir varias enfermedades, en donde un aumento en la concentración de NO sería deseable, tal como hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, fallo cardíaco, aterosclerosis, inflamación, trombosis, fibrosis y fallo renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil y otros trastornos cardiovasculares relacionados.

10 En una realización, los compuestos descritos en esta memoria son estimuladores de GCs no independientes, hemo-dependientes, que pueden usarse para prevenir y/o tratar procesos, enfermedades o trastornos en que se considera deseable aumentar la concentración de GMPc. La concentración aumentada de GMPc lleva a la vasodilatación, inhibición de agregación y adhesión de plaquetas, efectos anti-hipertensores, efectos anti-remodelantes, efectos anti-apoptóticos, efectos anti-inflamatorios y efectos de transmisión de señal neuronal. Así, los estimuladores de GCs pueden usarse para tratar y/o prevenir una variedad de enfermedades y trastornos, que incluyen aunque no están limitados a enfermedades y trastornos cardiovasculares, endoteliales, pulmonares, renales, hepáticos y sexuales.

15 En otras realizaciones, los compuestos descritos aquí son estimuladores de GCs que pueden ser útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por biodisponibilidad de y/o sensibilidad a NO reducidos de forma indeseable, tal como los asociados con procesos de estrés oxidativo o estrés nitrosativo.

20 Enfermedades específicas de trastornos que pueden tratarse y/o prevenirse administrando un estimulador de GCs, incluyen aunque no están limitados a: hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco, ictus, choque séptico, aterosclerosis, trombosis, fibrosis renal, enfermedad renal isquémica y fallo renal, cirrosis hepática, disfunción eréctil, disfunción sexual de hombres y mujeres, anemia falciforme, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades o trastornos neuroinflamatorios.

25 La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad caracterizada por elevaciones sostenidas de la presión sanguínea en la vasculatura pulmonar (arteria pulmonar, vena pulmonar y capilares pulmonares), que da por resultado la hipertrofia cardíaca derecha, llevando eventualmente a fallo cardíaco derecho y muerte. Los síntomas normales de HP incluyen falta de aire, mareo y desmayo, todo lo cual se exagera por el esfuerzo. Sin tratamiento, la esperanza de vida media después del diagnóstico es 2,8 años. La HP existe en muchas formas diferentes, que se categorizan según su etiología. Las categorías incluyen hipertensión arterial pulmonar (HPA), HP con enfermedad cardíaca izquierda, HP asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia, HP debido a enfermedad trombótica y/o embólica crónica y HP miscelánea. La HPA es rara en la población general, pero la prevalencia aumenta en asociación con ciertos procesos normales tal como infección de HIV, escleroderma y enfermedad falciforme. Otras formas de HP son generalmente más comunes que la HPA, y, por ejemplo, la asociación de HP con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un asunto particular. El tratamiento habitual para la hipertensión pulmonar depende de la etapa y el mecanismo de la enfermedad.

35 Los compuestos según la Fórmula IA o Fórmula IB de la presente invención además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como estimuladores de GCs, son útiles en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

(1) Trastornos/procesos vasculares periféricos o cardíacos:

- 40 • Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y remodelación vascular pulmonar asociada (por ejemplo trombosis localizada e hipertrofia cardíaca derecha); hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar asociada con o relacionada con: disfunción ventricular izquierda; hipoxemia, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, fibrosis pulmonar, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, vasculitis pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada durante el sueño, apnea, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar; enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolismo crónico, embolismo pulmonar (debido a tumor, parásitos o material externo), enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica, hemangiomatosis capilar pulmonar; histiocitosis X, linfangiomatosis y vasos pulmonares comprimidos (tal como debido a adenopatía, tumor o mediastinitis fibrosante).
- 55 • Trastornos relacionados con alta presión sanguínea y flujo sanguíneo coronario disminuido tal como presión sanguínea coronaria aguda o crónica aumentada, hipertensión arterial y trastorno vascular resultante de complicaciones cardíacas y renales (por ejemplo, enfermedad cardíaca, ictus, isquemia cerebral, fallo renal); fallo cardíaco congestivo; trastornos tromboembólicos e isquemias tales como infarto de miocardio,

ictus, ataques isquémicos transitorios; angina de pecho estable o inestable; arritmias; disfunción diastólica; insuficiencia coronaria;

- 5 • Aterosclerosis (por ejemplo, asociada con lesión endotelial, adhesión y agregación de plaquetas y monocitos, proliferación y migración del músculo liso); restenosis (por ejemplo desarrollada después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATPs), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (ACTPs) y bypass); inflamación;
- Cirrosis hepática, asociada con enfermedad hepática crónica, fibrosis hepática, activación de células estrelladas hepáticas, acumulación de colágeno fibroso hepático y colágeno total; enfermedad hepática de origen necro-inflamatorio y/o inmunológico; y

10 (2) Trastornos del sistema urogenital, tal como fibrosis renal y fallo renal resultante de enfermedades o insuficiencia renal crónica (por ejemplo, debido a la acumulación/deposición y lesión tisular, esclerosis progresiva, glomerulonefritis); hipertrofia de próstata; disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia.

15 En algunas realizaciones de la invención, los compuestos según la Fórmula IA o Fórmula IB además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles también en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

20 (a) Un trastorno vascular periférico o cardiaco o trastorno de salud seleccionado de: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, y remodelado vascular pulmonar asociado, trombosis pulmonar localizada, hipertrofia cardiaca derecha, hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica, hipertensión pulmonar asociada con o relacionada con: disfunción ventricular izquierda, hipoxemia, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, fibrosis pulmonar, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, vasculitis pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardiaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, respiración

25 trastornada durante el sueño, apnea, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolismo crónico, embolismo pulmonar, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica, hemangiomatosis capilar pulmonar, histiocitosis X, linfangiomatosis o vasos pulmonares comprimidos;

30 (b) Cirrosis hepática, o (c) un trastorno del sistema urogenital seleccionado de fibrosis renal, fallo renal resultante de enfermedades o insuficiencia renal crónica, disfunción eréctil o disfunción sexual femenina.

En otras realizaciones de la invención, los compuestos según la Fórmula IA o Fórmula IB además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

35 Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, y remodelación vascular pulmonar asociada, trombosis pulmonar localizada, hipertrofia cardiaca derecha, hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica, arteriopatía pulmonar plexogénica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, fibrosis renal, fallo renal resultante de enfermedades o

40 insuficiencia renal crónica, disfunción eréctil o disfunción sexual femenina.

En aún otras realizaciones, los compuestos según la Fórmula IA o Fórmula IB además de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en la prevención y/o tratamiento de los siguientes tipos de enfermedades, procesos y trastornos que pueden beneficiarse de la estimulación de GCs:

45 Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y remodelación vascular pulmonar asociada, hipertonía pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar familiar, hipertensión pulmonar esporádica, hipertensión pulmonar pre-capilar o hipertensión pulmonar idiopática.

Los términos “enfermedad”, “trastorno” y “proceso” pueden usarse de forma intercambiable aquí para referirse a un proceso médico o patológico mediado por GCs, GMPc y/o NO.

50 Como se usa en esta memoria, los términos “sujeto” y “paciente” se usan de forma intercambiable. Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), específicamente un “mamífero” que incluye un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé o un ser humano) y más específicamente un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja), o un animal doméstico (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o

55 conejo). En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

La invención también proporciona un método para tratar una de estas enfermedades, procesos y trastornos en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el sujeto que necesita el tratamiento. De forma alternativa, la invención proporciona el uso del compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una de estas enfermedades, procesos o trastornos en un sujeto que necesita el tratamiento. La invención proporciona además un método de fabricación de un medicamento útil para tratar una de estas enfermedades, procesos y trastornos que comprende usar el compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término “muestra biológica”, como se usa en esta memoria, se refiere a una muestra *in vitro* o *ex vivo*, e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos, material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, fluido linfático, fluido ocular, humor vítreo, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

“Tratar”, “que trata” o “tratamiento” con respecto a un trastorno o enfermedad se refiere a aliviar o abolir la causa y/o los efectos del trastorno o enfermedad. Como se usan en esta memoria, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un proceso mediado por GCs, GMPc y/o NO, o la mejora de uno o más síntomas (preferiblemente, uno o más síntomas discernibles) de dicho proceso (es decir, “gestionar” sin “curar” el proceso), que resulta de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tal como un compuesto o composición de la invención). En realizaciones específicas, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de un proceso mediado por GCs, GMPc y/o NO. En otras realizaciones los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la inhibición de la progresión de un proceso mediado por GCs, GMPc y/o NO, o bien físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible o fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos.

El término “que previene” como se usa en esta memoria se refiere a administrar un medicamento con antelación para evitar o prevenir la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno. El experto en la técnica médica reconoce que el término “prevenir” no es un término absoluto. En la técnica médica se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un proceso, o síntoma del proceso y este es el sentido previsto en esta descripción. The Physician’s Desk Reference, un texto estándar en el campo, usa el término “prevenir” cientos de veces. Como se usa en él, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” con respecto a un trastorno o enfermedad, se refieren a evitar la causa, efectos, síntomas o progresión de una enfermedad o trastorno antes de que la enfermedad o trastorno se manifieste completamente.

En una realización, los métodos de la invención son una medida precautoria o “preventiva” para un paciente, específicamente un ser humano, que tiene una predisposición (por ejemplo, una predisposición genética) a desarrollar una enfermedad, trastorno o síntoma relacionado con GCs, GMPc y/o NO.

En otras realizaciones, los métodos de la invención son una medida precautoria o “preventiva” para un paciente, específicamente un ser humano, que sufre una enfermedad, trastorno o proceso que lo pone en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o síntoma relacionado con GCs, GMPc o NO.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden usarse solas o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado, regulado o influido por GCs, GMPc y/o NO.

Los compuestos y composiciones descritas aquí también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que incluyen, sin limitación, perros, gatos, ratones, ratas, hámsteres, jerbos, cobayas, conejos, caballos, cerdos y ganado.

En otras realizaciones, la invención proporciona un método para estimular la actividad de GCs en una muestra biológica, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición de la invención. El uso de un estimulador de GCs en la muestra biológica es útil para una variedad de propósitos conocidos por un experto en la técnica. Ejemplos de dichos propósitos incluyen, sin limitación, ensayos biológicos y almacenaje de especímenes biológicos.

50 Terapias de combinación

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden usarse en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Para el tratamiento de combinación con más de un agente activo, donde los agentes activos están en formulaciones de dosificación separadas, los agentes activos pueden administrarse separadamente o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con o posterior a la administración del otro agente.

Cuando se co-administra con otros agentes, por ejemplo, cuando se co-administra con otra medicación para el dolor, una “cantidad efectiva” del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones

adecuadas para agentes aprobados y pueden ajustarse por el experto según el proceso del sujeto, el tipo de proceso(s) a tratar y la cantidad de un compuesto descrito en esta memoria que se usa. En casos donde no se anota expresamente una cantidad, se asumiría una cantidad efectiva. Por ejemplo, los compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse a un sujeto en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.

10 Cuando se emplea "terapia de combinación", puede alcanzarse una cantidad efectiva usando una primera cantidad de un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional.

15 En una realización de esta invención, el compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad efectiva (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente efectiva si se administrara solo). En otra realización, el compuesto de Fórmula Estructural IA o Fórmula IB y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad que solo no proporciona un efecto terapéutico (una dosis sub-terapéutica). En aún otra realización, el compuesto de Fórmula Estructural IA o Fórmula IB puede administrarse en una cantidad efectiva, mientras el agente terapéutico adicional se administra en una dosis sub-terapéutica. En aún otra realización, el compuesto de Fórmula Estructural IA o Fórmula IB puede administrarse en una dosis sub-terapéutica, mientras el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico para el cáncer adecuado se administra en una cantidad efectiva.

20 Como se usa en esta memoria, los términos "en combinación" o "co-administración" pueden usarse de forma intercambiable para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en que las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto.

25 La co-administración abarca la administración de las cantidades primera y segunda de los compuestos de una forma esencialmente simultánea, tal como en una única composición farmacéutica, por ejemplo, cápsula o comprimido que tiene una relación fija de las cantidades primera y segunda, o en cápsulas o comprimidos múltiples, separados para cada uno. Además, dicha co-administración también abarca el uso de cada compuesto de una forma secuencial en cualquier orden. Cuando la co-administración implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de Fórmulas Estructurales I y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran suficientemente cerca en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo de tiempo entre cada administración que puede dar por resultado el efecto terapéutico deseado, puede oscilar de minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto tal como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, perfil de vida media y cinético en plasma. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula IA o Fórmula IB y el segundo agente terapéutico puede administrarse en cualquier orden en aproximadamente 24 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 16 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 8 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 4 horas de cada uno de los otros, en aproximadamente 1 hora de cada uno de los otros o en aproximadamente 30 minutos de cada uno de los otros.

30 Más específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto descrito en esta memoria) puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después de) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anti-cancerígeno) a un sujeto.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de esta descripción, o bien administrarse de forma separada o en la misma composición farmacéutica, incluyen, aunque no están limitados a:

50 (1) Factor de liberación derivado de endotelio (EDRF);

(2) Donantes de NO tales como un nitrosotiol, un nitrito, una sidnonimina, un NONOato, una N-nitrosamina, una N-hidroxilnitrosamina, una nitrosimina, nitrotirosina, un dióxido de diazotina, una oxatriazol-5-imina, una oxima, una hidroxilamina, una N-hidroxiguanidina, una hidroxiourea o un furoxano. Algunos ejemplos de estos tipos de compuestos incluyen: trinitrato de glicerilo (también conocido como GTN, nitroglicerina, nitroglicerina y trinitroglicerina), el éster de nitrato de glicerol; nitroprusiato sódico (SNP), en donde una molécula de óxido nítrico se coordina con metal de hierro formando un complejo bipiramidal cuadrado; 3-morfolinosisidnonimina (SIN-1), un compuesto zwitteriónico formado por combinación de una morfolina y una sidnonimina; S-nitroso-N-acetilpenicilamina (SNAP), un derivado de aminoácido N-acetilado con un grupo funcional nitrosotiol; dietilenotriamina/NO (DETA/NO), un compuesto de óxido nítrico unido de forma covalente a dietilenotriamina; y NCX

4016, un éster de m-nitroximetilfenilo de ácido acetilsalicílico. Ejemplos más específicos de algunas de estas clases de donantes de NO incluyen: los nitrovasodilatadores clásicos, tales como ésteres de nitrato y nitrito orgánicos, que incluyen nitroglicerina, nitrito de amilo, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida, y nicorandilo; Isosorbida (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titradoso®, Monoket®), FK 409 (NOR-3), FR 144420 (NOR-4); 3-morfolinosisidnonimina; clorhidrato de linsidomina ("SIN-1"); S-nitroso-N-acetilpenicilamina ("SNAP"); AZD3582 (compuesto de plomo CINOD), NCX 4016, NCX 701, NCX 1022, HCT 1026, NCX 1015, NCX 950, NCX 1000, NCX 1020, AZD 4717, NCX 1510/NCX 1512, NCX 2216 y NCX 4040 (todos disponibles de NicOx S.A.), S-nitrosoglutatión (GSNO), mono-etil-éster de S-nitrosoglutatión (GSNO-éster), 6-(2-hidroxi-1-metil-nitrosodihidrazino)-N-metil-1-hexanamina (NOC-9) o NONOato de dietilamina. Los donantes de óxido nítrico son también como se describen en las Patentes de EE.UU. núms. 5.155.137, 5.366.997, 5.405.919, 5.650.442, 5.700.830, 5.632.981, 6.290.981, 5.691.423, 5.721.365, 5.714.511, 6.511.911 y 5.814.666, Chrystelis et al. (2002) J Med Chem. 45:5406-9 (tal como donantes NO 14 y 17), y Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research, Eds: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005;

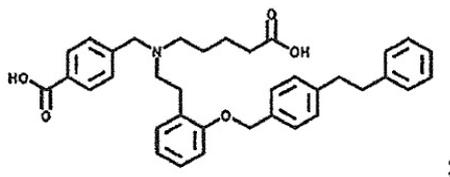
(3) Otras sustancias que aumentan las concentraciones de GMPc tal como derivados de protoporfirina IX, ácido araquidónico y fenilhidrazina;

(4) Sustratos de óxido nítrico sintasa: por ejemplo, análogos con base de n-hidroxiguanidina, tal como N[G]-hidroxil-L-arginina (NOHA), 1-(3,4-dimetoxi-2-clorobencilidenoamino)-3-hidroxiguanidina, y PR5 (1-(3,4-dimetoxi-2-clorobencilidenoamino)-3-hidroxiguanidina); derivados de L-arginina (tal como homo-Arg, homo-NOHA, N-terc-butiloxi- y N-(3-metil-2-butenil)oxi-L-arginina, canavanina, ácido épsilon guanidina-carpoico, agmatina, hidroxil-agmatina y L-tirosil-L-arginina); N-alquil-N'-hidroxiguanidinas (tal como N-ciclopropil-N'-hidroxiguanidina y N-butil-N'-hidroxiguanidina), N-aril-N'-hidroxiguanidinas (tal como N-fenil-N'-hidroxiguanidina y sus derivados para-sustituidos que portan sustituyentes -F, -Cl, -metilo, -OH, respectivamente); derivados de guanidina tal como 3-(trifluorometil)-propilguanidina; y otros revisados en Cali et al. (2005, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736) y los descritos en las referencias citadas en ellos;

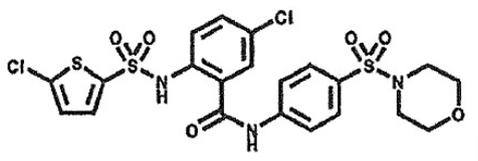
(5) Compuestos que mejoran la transcripción de eNOS: por ejemplo los descritos en los documentos WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546 y WO 02/064565 y los documentos de patente correspondientes tales como US2003/0008915, US2003/0022935, US2003/0022939 y US2003/0055093. Otros mejoradores transcripcionales de eNOS que incluyen los descritos en el documento US20050101599 (por ejemplo, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, y 4-fluoro-N-(indan-2-il)-benzamida), y los compuestos de Sanofi-Aventis AVE3085 y AVE9488 (Registro CA núm. 916514-70-0; Schäfer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; Volumen 3, Suplemento 1: resumen número P1487);

(6) Activadores de GCs hemo-independientes no independientes, que incluyen, aunque no están limitados a:

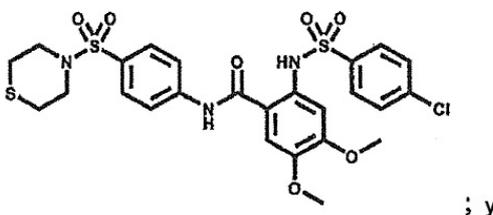
BAY 58-2667 (véase la publicación de patente DE19943635)



HMR-1766 (ataciguat sódico, véase la publicación de patente WO2000002851)



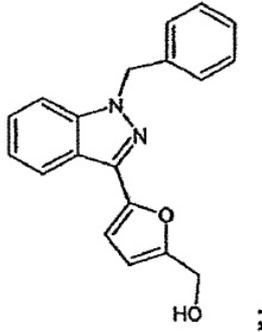
S 3448 (2-(4-cloro-fenilsulfonilamino)-4,5-dimetoxi-N-(4-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (véanse las publicaciones de patente DE19830430 y WO2000002851)



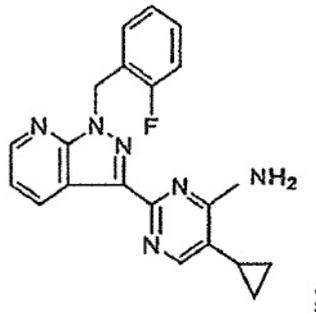
HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Estimuladores de GCs hemo-dependientes que incluyen, aunque no están limitados a:

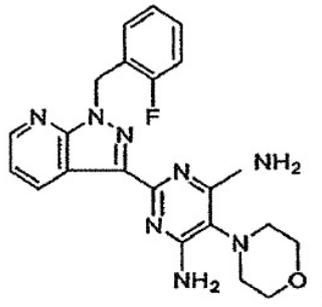
YC-1 (véanse las publicaciones de patente EP667345 y DE19744026)



5 BAY 41-2272 (véanse las publicaciones de patente DE19834047 y DE19942809)

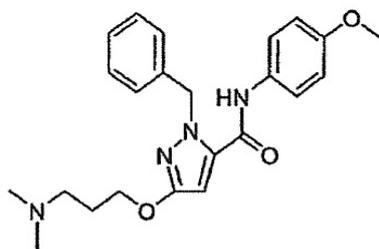


BAY 41-8543 (véase la publicación de patente DE19834044)

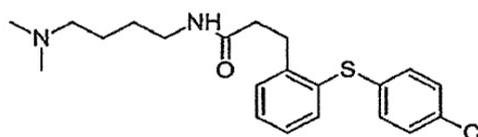
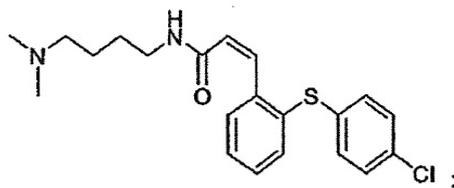


BAY 63-2521 (véase la publicación de patente DE19834044)

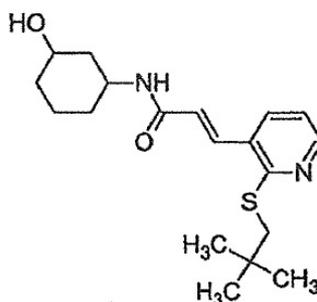
10 CFM-1571 (véase la publicación de patente WO2000027394)



;A350-619



A-344905;



A-778935;

y otros compuestos descritos en Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663.

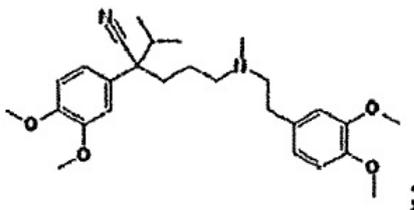
(8) Compuestos que inhiben la degradación de GMPc, tal como:

- 5 Inhibidores de PDE5, tal como, por ejemplo, Sildenafil (Viagra[®]) y otros agentes relacionados tales como Avanafil, Lodenafil, Mirodenafil, citrato de Sildenafil, Tadalafil (Cialis[®]), Vardenafil (Levitra[®]) y Udenafil; Alprostadil; y Dipiridamol;

(9) Bloqueantes del canal de calcio tales como:

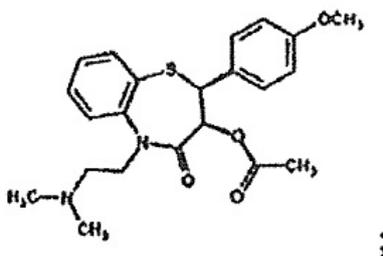
- 10 Bloqueantes del canal de calcio de dihidropiridina: Amlodipina (Norvasc), Aranidipina (Sapresta), Azelnidipina (Calblock), Barnidipina (HypoCa), Benidipina (Coniel), Cilnidipina (Atelec, Cinalong, Siscard), Clevidipina (Cleviprex), Efonidipina (Landel), Felodipina (Plendil), Lacidipina (Motens, Lacipil), Lercanidipina (Zanidip), Manidipina (Calslot, Madipina), Nicardipina (Cardene, Carden SR), Nifedipina (Procardia, Adalat), Nilvadipina (Nivadil), Nimodipina (Nimotop), Nisoldipina (Baymycard, Sular, Syscor), Nitrendipina (Cardif, Nitrepin, Baylotensin), Pranidipina (Acalas);

Bloqueantes del canal de calcio de fenilalquilamina: Verapamilo (Calan, Isoptin)



Gallopamilo (Procorum, D600);

Benzotiazepinas: Diltiazem (Cardizem);



5 Inhibidores del canal de calcio no selectivos tal como: mibefradilo, bepridilo y fluspirileno, fendilina.

(10) Antagonistas del receptor de endotelina (ERAs): por ejemplo el antagonista del receptor de endotelina dual (ET_A y ET_B) Bosentano (comercializado como Tracleer®); Sitaxentano, comercializado bajo el nombre Thelin®; Ambrisentano se comercializa como Letairis® en EE.UU.; antagonista de endotelina dual/no selectivo Actelion-1, que entró en ensayos clínicos en 2008;

10 (11) Derivados de prostaciclina: por ejemplo prostaciclina (prostaglandina I₂), Epoprostenol (prostaciclina sintética, comercializada como Flolan®); Treprostinilo (Remodulin®), Iloprost (Ilomedin®), Iloprost (comercializado como Ventavis®); formas orales e inhaladas de Remodulin® que están bajo desarrollo; Beraprost, un prostanoides oral disponible en Japón y Corea del Sur;

15 (12) Antihiperlipidémicos tales como: colestiramina, colestipol y colessevelam; estatinas tal como Atorvastatina, Simvastatina, Lovastatina y Pravastatina; Rosuvastatina; también combinaciones de estatinas, niacina, suplementos que inhiben la absorción de colesterol intestinal (ezetimiba y otros, y a una mucho menor extensión fibratos);

(13) Anticoagulantes, tales como los siguientes tipos:

- Cumarinas (antagonistas de vitamina K): Warfarin® (Cumadina) usada mayoritariamente en EE.UU. y RU; Acenocoumarol® y Phenprocoumon®, usados principalmente en otros países; Phenindione®;
- 20 • Heparina y sustancias derivadas tales como: Heparina; heparina de bajo peso molecular, Fondaparinux e Idraparinux;
- Inhibidores directos de trombina tales como: Argatrobano, Lepirudina, Bivalirudina y Dabigatran; Ximelagatran (Exanta®), no aprobado en EE.UU.;
- 25 • Activadores de plasminógeno tisular, usado para disolver coágulos y desbloquear arterias, tal como Alteplasa;

(14) Fármacos antiplaquetas: por ejemplo tienopiridinas tales como Lopidogrel y Ticlopidina; Dipyridamol; Aspirina;

(15) Inhibidores de ACE, por ejemplo los siguientes tipos:

- Agentes que contienen sulfhidrilo tales como Captoprilo (nombre comercial Capoten®), el primer inhibidor de ACE y Zofenoprilo;
- 30 • Agentes que contienen dicarboxilato tales como Enalaprilo (Vasotec/Renitec®); Ramiprilo (Altace/Tritace/Ramace/Ramiwin®); Quinaprilo (Accupril®) Perindoprilo (Coversyl/Aceon®); Lisinoprilo (Lisodur/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril®) y Benazeprilo (Lotensin®);
- Agentes que contienen fosfonato tal como: Fosinoprilo;

- Inhibidores de ACE que se dan de forma natural tales como: Casoquininas y lactoquininas, que son productos de descomposición de caseína y suero de leche que se dan de forma natural después de la ingestión de productos lácteos, especialmente leche fermentada; Los Lactotripéptidos Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro producidos por el probiótico *Lactobacillus helveticus* o derivados de caseína tienen también funciones inhibitoras de ACE y antihipertensoras;
- 5
- (16) Terapia de oxígeno suplementario;
- (17) Beta bloqueantes, tales como los tipos siguientes:
- Agentes no selectivos: Alprenolol®, Bucindolol®, Carteolol®, Carvedilol® (tiene actividad α -bloqueante adicional), Labetalol® (tiene actividad α -bloqueante adicional), Nadolol®, Penbutolol® (tiene actividad simpatomimética intrínseca), Pindolol® (tiene actividad simpatomimética intrínseca), Propranolol® y Timolol®;
 - Agentes β_1 -selectivos: Acebutolol® (tiene actividad simpatomimética intrínseca), Atenolol®, Betaxolol®, Bisoprolol®, Celiprolol®, Esmolol®, Metoprolol® y Nebivolol®;
 - Agentes β_2 -selectivos: Butaxamine® (actividad agonista α -adrenérgica débil);
- 10
- (18) Agentes anti-arrítmicos tales como los siguientes tipos:
- Tipo I (bloqueantes del canal de sodio): Quinidina, Lidocaína, Fenitoína, Propafenona
 - Tipo III (bloqueantes del canal de potasio): Amiodarona, Dofetilida, Sotalol
 - Tipo V: Adenosina, Digoxina
- 15
- (19) Diuréticos tales como: diuréticos de tiazida, por ejemplo, clorotiazida, clortalidona e hidroclorotiazida, diuréticos de asa, tal como furosemida; diuréticos ahorradores de potasio tales como amilorida, espironolactona y triamtereno; combinaciones de estos agentes;
- 20
- (20) Vasodilatadores exógenos tales como:
- Adenocard®, un agonista de adenosina, usado principalmente como un anti-arrítmico;
 - Alfa bloqueantes (que bloquean el efecto vasoconstrictores de la adrenalina);
 - Péptido natriurético atrial (ANP);
 - Etanol;
 - Inductores de histamina, que complementan las proteínas C3a, C4a y C5a funcionan desencadenando la liberación de histamina a partir de mastocitos y granulocitos basófilos;
 - Tetrahidrocannabinol (THC), compuesto químico activo principal en la marihuana que tiene efectos vasodilatadores menores;
 - Papaverina, un alcaloide encontrado en el papaver somniferum de adormidera;
- 25
- (21) Broncodilatadores: hay dos tipos principales de broncodilatador, β_2 agonistas y anticolinérgicos, ejemplificados a continuación:
- β_2 agonistas: Salbutamol® o albuterol (nombre comercial habitual: Ventolin) y Terbutalina® son β_2 agonistas de acción corta para el rápido alivio de los síntomas de EPOC. β_2 agonistas de larga acción (LABAs) tales como Salmeterol® y Formoterol®;
 - Anticolinérgicos: Ipratropium® es el fármaco anticolinérgico de acción corta prescrito más ampliamente. Tiotropium® es el fármaco anticolinérgico de larga acción prescrito más normalmente en EPOC;
 - Theophylline®, un broncodilatador e inhibidor de fosfodiesterasa;
- 30
- (22) Corticosteroides: tal como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, triamcinolona, dexametasona, fluticasona, flunisolida e hidrocortisona y análogos de corticosteroides tal como budesonida
- 35
- (23) Suplementos dietéticos tales como, por ejemplo: aceites omega-3; ácido fólico, niacina, zinc, cobre, raíz de ginseng rojo coreano, ginkgo, corteza de pino, *Tribulus terrestris*, arginina, *Avena sativa*, hierba de cabra en celo, raíz de maca, muira puama, palma enana americana, y polen de flor sueca; Vitamina C, Vitamina E, Vitamina K2,
- 40
- 45

suplementos de testosterona, Zoraxel, Naltrexona, Bremelanotida (anteriormente PT-141), Melanotano II, hMaxi-K; Prelox: una mezcla/combinación patentada de ingredientes que se dan de forma natural, aspartato de L-arginina y Picnogenol;

5 (24) Antagonistas del receptor de PGD2 que incluyen, aunque no están limitados a, compuestos descritos que tienen actividad antagonizante de PGD2 en la Solicitudes Publicadas de los Estados Unidos US20020022218, US20010051624 y US20030055077, Solicitudes Publicadas de PCT WO9700853, WO9825919, WO03066046, WO03066047, WO03101961, WO03101981, WO04007451, WO0178697, WO04032848, WO03097042, WO03097598, WO03022814, WO03022813 y WO04058164, Solicitudes de Patente Europeas EP945450 y EP944614 y los enumerados en: Torisu et al., 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 14:4557, Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 2004 14:4891, y Torisu et al. 2004 *Bioorg & Med Chem* 2004 12:4685;

10 (25) Inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune® Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®);

15 (26) Anti-asmáticos no esteroideos tal como β 2-agonistas (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, salmeterol, bitolterol y pirbuterol) y combinaciones de β 2-agonista-corticosteroide (por ejemplo, salmeterol-fluticasona (Advair®), formoterol-budesonida (Symbicort®)), teofilina, cromolina, cromolina sódica, nedocromilo, atropina, ipratropio, bromuro de ipratropio, inhibidores de biosíntesis de leucotrieno (zileutona, BAY1005);

20 (27) Agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofenol, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclózico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflumico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona);

25 (28) Inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), valdecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib; (analgésicos opiáceos tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxiconona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; y

30 (29) Agentes anti-diabéticos tales como insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinatida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de α -glucosidasa (acarbosa), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) y englitazona.

Kits

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden estar contenidos en un kit. El kit puede incluir una única dosis o dosis múltiples de dos o más agentes, cada uno empaquetado o formulado de forma individual, o dosis única o múltiples dosis de dos o más agentes empaquetados o formulados en combinación. Así, uno o más agentes pueden estar presentes en el primer recipiente, y el kit puede incluir opcionalmente uno o más agentes en un segundo recipiente. El recipiente o recipientes se colocan en un paquete y el paquete puede incluir opcionalmente las instrucciones de administración o dosificación. Un kit puede incluir componentes adicionales tales como jeringas u otros medios para administrar los agentes además de diluyentes u otros medios para la formulación. Por consiguiente, los kits pueden comprender: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en esta memoria y un transporte, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) un recipiente o paquete. Los kits pueden comprender opcionalmente instrucciones que describen un método de uso de las composiciones farmacéuticas en uno o más de los métodos descritos en esta memoria (por ejemplo, previendo o tratando una o más de las enfermedades y trastornos descritos en esta memoria). El kit puede comprender opcionalmente una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más agentes adicionales descritos en esta memoria para uso de co-terapia, un transporte, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en esta memoria y la segunda composición farmacéutica contenida en el kit pueden combinarse opcionalmente en la misma composición farmacéutica.

Un kit incluye un recipiente o paquete para contener las composiciones farmacéuticas y pueden incluir también recipientes divididos tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. El recipiente puede ser, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o frasco de cristal o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para contener un "recambio" de comprimidos para colocar en un recipiente diferente), o un blíster con dosis individuales para sacar por presión del paquete según un programa terapéutico. Es factible que más de un recipiente puedan

usarse juntos en un único paquete para comercializar una forma única de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un bote que está a su vez contenida en una caja.

Un ejemplo de un kit es un denominado blíster. Los blísteres se conocen bien en la industria del empaquetado y se están usando ampliamente para el empaquetado de formas de dosificación unitaria farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blísteres generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material de plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de empaquetado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas individuales a empaquetar o pueden tener el tamaño y forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a empaquetar. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos como corresponde y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico por la cara de la lámina que es contraria a la dirección en que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan de forma individual o se sellan de forma colectiva, como se desee, en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden sacarse del blíster aplicando presión de forma manual en los huecos por lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. El comprimido o cápsula pueden entonces sacarse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda mnemotécnica escrita que contenga información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto respecto a cuando tiene que tomarse la medicación. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas a tomar en un día dado. Cuando un kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria de otra o más composiciones del kit pueden consistir en varios comprimidos o cápsulas. Un kit puede tomar la forma de un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una cada vez en el orden de su uso previsto. El dispensador puede equiparse con un auxiliar mnemotécnico, de manera que facilite más el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho auxiliar mnemotécnico es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho auxiliar mnemotécnico es una memoria de microchip alimentada por una batería acoplada con una lectura de cristal líquido, o señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o le recuerda a uno cuando se va a tomar la siguiente dosis.

Ejemplos

Como se usa en esta memoria, los símbolos y convenciones están de acuerdo con los usados en la bibliografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2ª Ed., Washington, D.C., American Chemical Society, 1997.

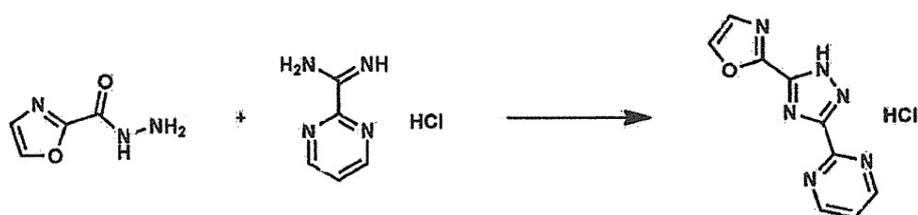
Los productos de los Ejemplos 1-3 posteriores se prepararon usando el Procedimiento General A descrito anteriormente, que contiene las siguientes dos etapas.

Etape 1: Formación de triazol: Una mezcla de hidrazida A (1,0 eq.) y amidina B (1,0 eq.) en EtOH (0,05 a 0,3 M dependiendo de la solubilidad) en un vial sellado se calentó a 100-110°C (temperatura del baño) y se monitorizó por análisis LC/MS. Una vez completa (el tiempo de reacción fue típicamente 24 h), la mezcla de reacción se concentró, se hizo azeótropa con tolueno y se secó al vacío para dar triazol C como la sal de hidrocloreto. El triazol C se llevó a la etapa de alquilación sin ninguna purificación adicional.

Etape 2: Alquilación: Se disolvió triazol C en DMF y se trató con hidruro sódico (60% en p/p en aceite mineral, 2,0 eq.) y el bromuro de bencilo apropiado (1,5 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitorizó por análisis de LC/MS. Una vez completa (el tiempo de reacción fue típicamente 30 min), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (4 veces) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente de disolvente apropiado (acetato de etilo/hexanos o DCM/metanol) para proporcionar productos D y E. En todos los casos, los dos regioisómeros eran fácilmente separables. Las asignaciones estructurales se basaron en análisis ¹H RMN y se confirmaron por las actividades observadas en los ensayos biológicos.

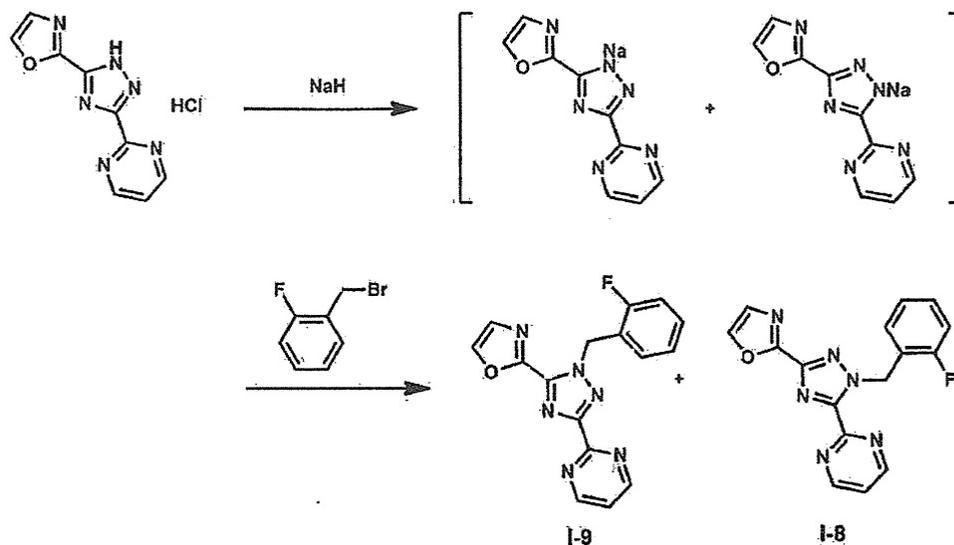
Ejemplo 1: compuestos I-8 e I-9

Etape 1



A un vial cargado con hidrocloreto de pirimidina-2-carboximidamida (250 mg, 1,576 mmoles) y oxazol-2-carbohidrazida (200 mg, 1,576 mmoles) se añadió EtOH (12 mL). El vial se selló y se calentó a 100°C durante 23 h. Los dos materiales de partida se pusieron en disolución casi inmediatamente. La disolución amarilla se enfrió (un ppt se formó) y se concentró. La muestra se hizo azeótropa dos veces con tolueno. LCMS del pico principal: m/z 215,15 (M+1). Este producto en bruto se usó sin purificación o caracterización adicional. El producto fue un sólido amarillo.

Etapa 2



A un vial cargado con hidrocloreto de 2-(3-(pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazol (395 mg, 1,575 mmoles) se añadió hidruro sódico (157 mg, 3,94 mmoles) seguido por DMF (8 mL). La reacción desarrolló gas, se volvió amarilla y se agitó a ta durante ~30 min. Después se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,310 mL, 2,52 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas se lavaron con agua y se secaron con MgSO₄. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice ISCO de 80 g y se purificó con un gradiente de 0% a 20% (CH₃CN/MeOH [7:1])/DCM.

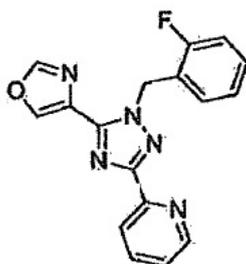
El examen de ambos productos I-8 e I-9, con espectrometría de masa dio por resultado el siguiente pico: LCMS m/z 323,3 (M+1).

I-8: ¹H RMN (CDCl₃/400 MHz) δ 8,88 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,10 (td, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,21 (s, 2H); MS m/z: 323,3 (M+1).

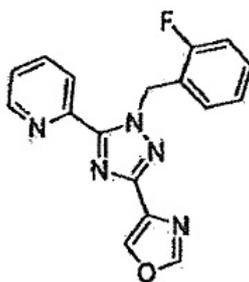
I-9: ¹H RMN (CDCl₃/400 MHz) δ 8,90 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,19 (s, 2H); MS m/z: 323,3 (M+1).

Ejemplo 2: compuestos I-12 y I-13

A una disolución de oxazol-4-carbohidrazida (228 mg, 1,794 mmoles) en etanol (8,9 mL) se añadió hidrocloreto de picolinimidamida (283 mg, 1,79 mmoles). Después de calentar la disolución naranja a 100°C durante 50 h, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se hizo azeótropo con tolueno (2 x 4 mL) para dar 514 mg de material en bruto. Se disolvieron 187 mg del material en bruto (0,75 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3,7 mL) y se trataron con hidruro sódico (60% de dispersión en aceite mineral, 75 mg, 1,9 mmoles) en una única parte a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,136 mL, 1,12 mmoles). La disolución se agitó durante unos 45 min adicionales, momento en el cual la disolución se vertió en agua (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 mL) y se secaron (1 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el producto en bruto como un aceite naranja. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10-100% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 4-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazol, I-12 (58 mg, 0,18 mmoles, 24% de rendimiento durante las dos etapas) como un sólido tostado y 4-(1-(2-fluorobencil)-5-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxazol, I-13 (21 mg, 0,06 mmoles, 8,7% de rendimiento durante las dos etapas) como un sólido marrón.

**I-12**

I-12: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75-8,53 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,10 (s, 2H).

**I-13**

5 I-13: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63-8,61 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,10-6,97 (m, 3H), 6,23 (s, 2H).

Ejemplo 3: Compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-11, I-16, I-20, I-21, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-58, I-59, I-51, I-52, I-45, I-46 e I-54, y el Intermedio-1

10 Los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-11, I-16, I-20, I-21, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-58, I-59, I-51, I-52, I-45, I-46 e I-54, y el Intermedio-1 se prepararon, de forma análoga, usando las condiciones resumidas en el Esquema General A y se ejemplificaron mediante el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2.

Compuesto I-1

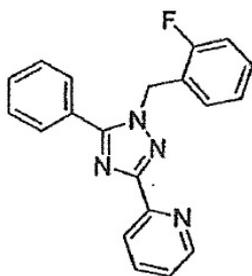
15 El compuesto I-1 se sintetizó como un sólido blanco (9,4% de rendimiento durante las 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando picolinohidrazida y picolinimidamida en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.

**I-1**

I-1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 7,79 (ddd, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,29 (s, 2H) ppm.

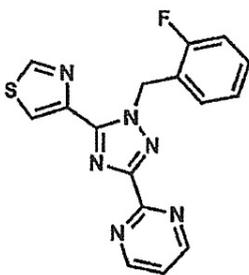
Compuesto I-2

20 El compuesto I-2 se sintetizó como un aceite claro (20%) durante 2 etapas, siguiendo el Procedimiento General A y usando hidrazida benzoica e hidrocloreto de 2-amidinopiridina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.

**I-2**

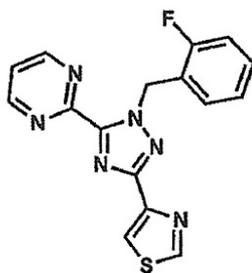
I-2: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,80 (ap. td, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,16 (ap. t, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,59 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 331$.

Compuestos I-3 e I-20

**I-3**

5

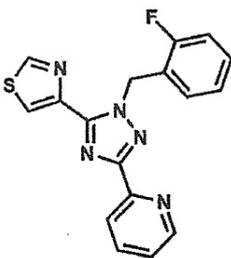
I-3: ^1H RMN (CDCl_3 /400 MHz) δ 8,92 (d, 2H), 8,85 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 3H), 6,26 (s, 2H); MS m/z : 339,3 ($\text{M}+1$).

**I-20**

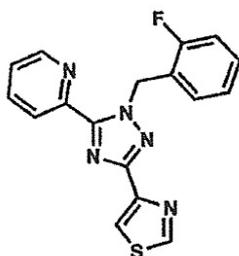
10

I-20: ^1H RMN (CDCl_3 /400 MHz) δ 8,91 (dd, 2H), 8,72 (br d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,11 (td, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,24 (s, 2H); MS m/z : 339,3 ($\text{M}+1$).

Compuestos I-4 e I-5

**I-4**

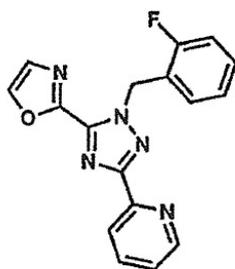
I-4: ^1H RMN (CDCl_3 /400 MHz) δ 8,86 (dd, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,20 (s, 2H); MS m/z : 338,3 ($\text{M}+1$).



I-5

I-5: ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/400$ MHz) 8,92 (d, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,36 (dt, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,83 (td, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,26 (s, 2H); MS m/z: 338,3 (M+1).

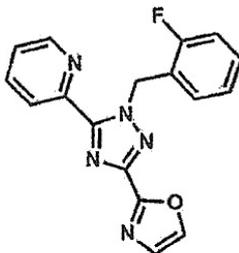
Compuestos I-6 e I-7



I-6

5

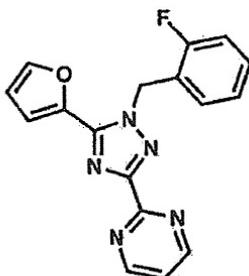
I-6: Primer producto de elución: (Rf 0,51 en 15% de ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ [7/1]/DCM) (I-6) se obtuvo como un sólido blanco (124,3 mg, 24%). ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/400$ MHz) δ 8,74-8,73 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11 (td, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,15 (s, 2H); MS m/z: 322,3 (M+1).



I-7

10 I-7: Segundo producto de elución: (Rf 0,40 en 15% de ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ [7/1]/DCM) (I-7) se obtuvo como un sólido blanco (132,7 mg, 26%). ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/400$ MHz) δ 8,64-8,62 (m, 1H), 8,40-8,37 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,29 (s, 2H), MS m/z: 322,3 (M+1).

Compuesto I-11



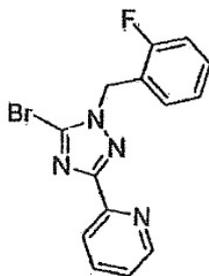
I-11

15

I-11: ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/400$ MHz) δ 8,90 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 3H), 6,52 (dd, 1H), 6,21 (s, 2H); MS m/z: 322,3 (M+1).

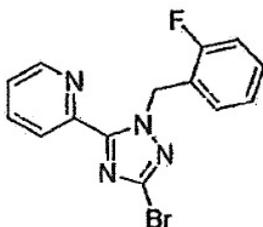
Compuesto I-16 e Intermedio-1

5 I-16 e Intermedio-1 se sintetizaron como un sólido blanco (49%) y un sólido de color crudo (39%), respectivamente, siguiendo el Procedimiento General A (etapa 2 solo) y usando 2-(5-bromo-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina y bromuro de 2-fluorobencilo comercialmente disponibles.



I-16

I-16: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22 (ap. t, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 5,54 (s, 2H) ppm. MS: [M+H] = 333,335 (isótopos de bromo).

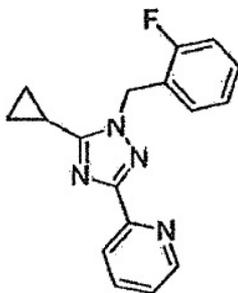


Intermedio I

10 Intermedio 1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,84 (ap. td, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,18 (s, 2H) ppm. MS: [M+H] = 333,335 (isótopos de bromo).

Compuesto I-21

15 El compuesto I-21 se sintetizó como un sólido blanco (16%) durante 2 etapas, siguiendo el Procedimiento General A y usando ciclopropanocarbhidrazida e hidrocloreto de 2-amidinopiridina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.



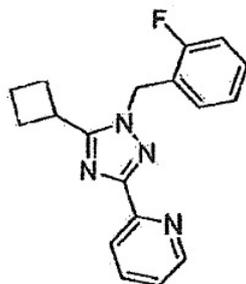
I-21

I-21: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (br d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (ap. td, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,18 (ap. t, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 1,04 (m, 2H) ppm. MS: [M+H] = 295.

20

Compuesto I-24

El compuesto I-24 se sintetizó como un aceite claro (17%, durante 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General A y usando ciclobutanocarbohidrazida e hidrocloreto de 2-amidinopiridina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2. El otro isómero no se aisló en este experimento.



I-24

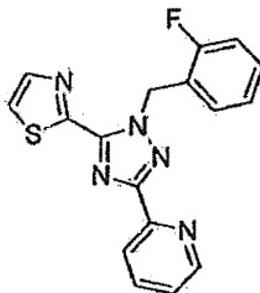
5

I-24: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,75 (ap. td, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 3,59 (ap. pent., 1H), 2,54 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 309$.

Compuestos I-25 e I-26

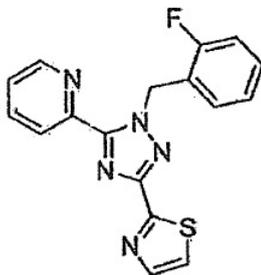
10

Los compuestos I-25 e I-26 se sintetizaron como sólidos blancos (26% y 16%, respectivamente, durante 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General A y usando hidrazida de ácido tiazol-2-carboxílico e hidrocloreto de 2-amidinopiridina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.



I-25

I-25: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (ap. t, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,28 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 338$.



I-26

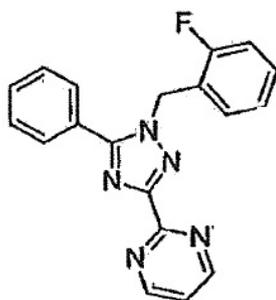
15

I-26: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (ap. td, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 3H), 6,24 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 338$.

Compuesto I-27

20

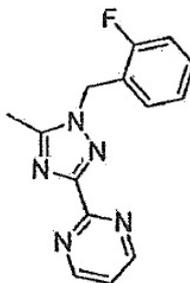
El compuesto I-27 se sintetizó como un sólido blanco (48% durante 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando hidrazida benzoica e hidrocloreto de 2-amidinopirimidina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.

**I-27**

I-27: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (d, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,34 (ap. t, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 5,65 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 332$.

Compuesto I-28

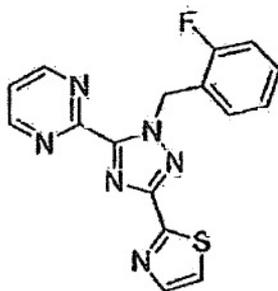
- 5 El compuesto I-28 se sintetizó como un aceite claro (48% durante 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General A y usando hidrazida de ácido acético e hidrocloreto de 2-amidinopirimidina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.

**I-28**

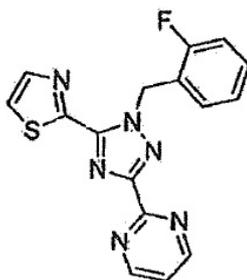
- 10 I-28: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,31 (ap. t, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,54 (s, 3H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 270$.

Compuestos I-29 e I-30

Estos dos regioisómeros, I-29 e I-30, se sintetizaron como un sólido blanco (20%, I-30) y sólido amarillo claro (26%, I-29) durante 2 etapas, siguiendo el Procedimiento General A y usando hidrazida de ácido tiazol-2-carboxílico e hidrocloreto de 2-amidinopirimidina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.

**I-29**

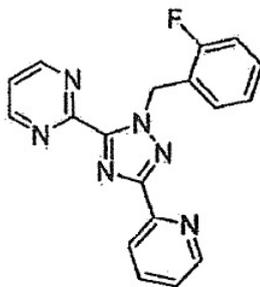
- 15 I-29: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (ap. t, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,23 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 339$.

**I-30'**

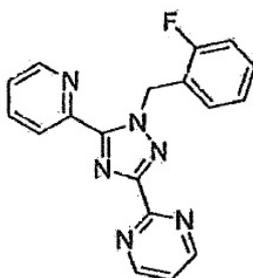
I-30: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (ap. t, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 3H), 6,29 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 339$.

Compuestos I-31 e I-32

- 5 Estos regioisómeros, I-31 e I-32, se sintetizaron como sólidos blancos (29% y 23% para I-31 e I-32, respectivamente, durante 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando picolinohidrazida e hidrocloreto de 2-amidinopirimidina en la etapa 1 y bromuro de 2-fluorobencilo en la etapa 2.

**I-31**

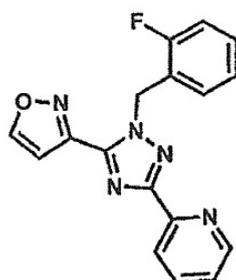
10 I-31: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, 2H), 8,74 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,81 (ap. td, 1H), 7,34 (ap. t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (ap. br t, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,27 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 333$.

**I-32**

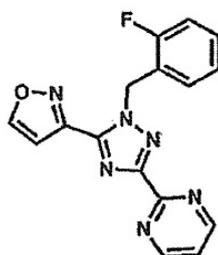
I-32: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (d, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,82 (ap. td, 1H), 7,35 (ap. t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,06-6,94 (m, 3H), 6,35 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 333$.

Compuestos I-58 e I-59

- 15 Etapa 2: A una disolución en agitación de hidrocloreto de 3-(3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoxazol (1 eq.) en DMF se añadió hidruro sódico (2,1 eq.). Después de 10 minutos, se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (1,1 eq.) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se usó salmuera para apagar la reacción. Se usó cloruro de metileno para extraer la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía de SiO_2 dio 3-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoxazol en 13,5% de rendimiento como un sólido y 3-(1-(2-fluorobencil)-3-(pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoxazol en 15,7% de rendimiento como un sólido.
- 20

**I-58**

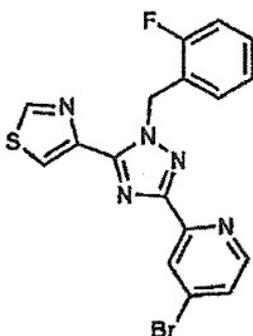
I-58: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,72-8,74 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,14 (td, 1H), 7,75 (dt, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,97-7,09 (m, 3H), 6,02 (s, 2H).

**I-59**

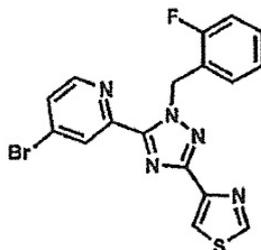
5 I-59: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,90-8,92 (m, 2H), 8,49-8,50 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,06-7,07 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 6,23 (s, 2H).

Compuestos I-51 y 52

10 Etapa 2: A una disolución en agitación de 4-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazol (1 eq.) en DMF se añadió hidruro sódico (2,1 eq.). Después de 10 minutos, se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (1,1 eq.) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se usó salmuera para apagar la reacción. Se usó cloruro de metileno para extraer la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía de SiO_2 dio 4-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazol en 1% de rendimiento como un sólido y 4-(5-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol en 1% de rendimiento como un sólido.

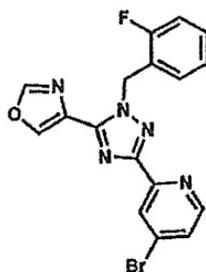
**I-51**

15 I-51: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,88 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39-8,40 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 3H), 6,21 (s, 2H).

**I-52**

I-52: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,92 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,27-7,28 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 3H), 6,15 (s, 2H).

Compuesto I-54

**I-54**

5

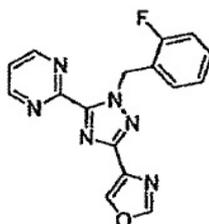
Etapa 2: A una disolución en agitación de 4-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazol (1 eq.) en DMF se añadió hidruro sódico (2,1 eq.). Después de 10 minutos, se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (1,1 eq.) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se usó salmuera para apagar la reacción. Se usó cloruro de metileno para extraer la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía de SiO_2 dio 4-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazol como un sólido en 1% de rendimiento.

10

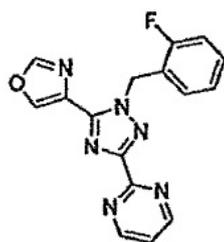
I-54: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,55 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,00-7,14 (m, 3H), 6,10 (s, 2H).

Compuestos I-45 e I-46

15 Estos se sintetizaron (sólidos blancos, 1,5% y 2,7% respectivamente durante 2 etapas) siguiendo el Procedimiento General A usando hidrocloreto de pirimidin-2-carboximidamida y oxazol-4-carbohidrazida en la etapa 1.

**I-45**

I-45: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,21 (s, 2H).

**I-46**

I-46: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,16 (s, 2H).

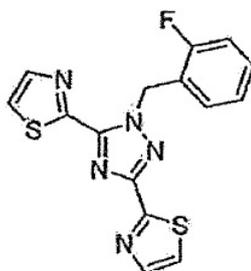
Ejemplo 4: I-15, I-18, I-19, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-55, Referencia I-56, I-62 e I-63

- 5 Los compuestos I-15, I-18, I-19, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-41, I-55, Referencia I-56, I-62 e I-63 se sintetizaron siguiendo el Procedimiento General B descrito a continuación según las siguientes condiciones.

- 10 Etapa 1: Formación de amidina: Se trató el nitrilo F con metóxido sódico (0,5 M en metanol, 0,5 eq.) a temperatura ambiente y la reacción se monitorizó por análisis LC/MS. Una vez que se consumió el nitrilo de partida (el tiempo de reacción fue típicamente de 2-7 h), se añadió cloruro de amonio (1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16-24 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío dando por resultado la amidina B. En algún caso, la amidina en bruto se recogió por filtración. Se siguió con la amidina en bruto como se describe en el Procedimiento General A sin ninguna purificación adicional para dar los productos D y E.

Compuesto I-15

- 15 El compuesto I-15 se sintetizó como un sólido amarillo claro (33% durante 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General B y usando 2-cianotiazol en la etapa 1. Las etapas posteriores se realizaron como se describe siguiendo el Procedimiento General A, usando hidrazida de ácido tiazol-2-carboxílico y bromuro de 2-fluorobencilo en las respectivas etapas.

**I-15**

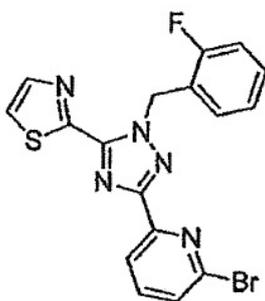
- 20 I-15: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (ap. t, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,22 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

Compuestos I-18 e I-19

- 25 Los compuestos I-19 e I-18 se sintetizaron como sólidos blancos (13% y 8%, respectivamente, durante 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General B y usando 6-bromopicolinonitrilo en la etapa 1. Las etapas posteriores se realizaron como se describe siguiendo el Procedimiento General A usando hidrazida de ácido tiazol-2-carboxílico y bromuro de 2-fluorobencilo en las respectivas etapas.

**I-18**

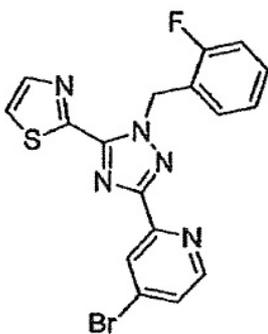
I-18: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70 (ap. t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (ap. t, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,20 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 416,418$ (isótopos de bromo).

**I-19**

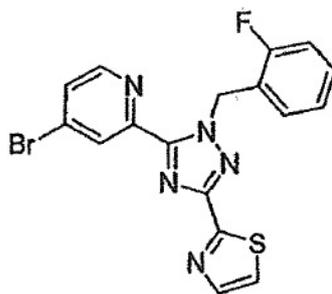
5 I-19: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,65 (ap. t, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 6,24 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 416,418$ (isótopos de bromo).

Compuestos I-36 e I-37

10 Estos compuestos se sintetizaron (sólidos blancos, rendimientos de 33% y 24%, respectivamente, durante 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General B y usando 4-bromopicolonitrilo en la etapa 1. Las etapas posteriores se realizaron como se describe siguiendo el Procedimiento General A usando hidrazida de ácido tiazol-2-carboxílico y bromuro de 2-fluorobencilo en las respectivas etapas.

**106**

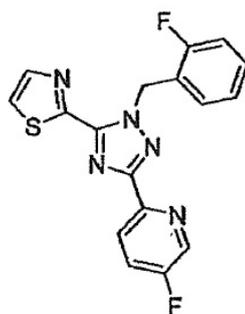
I-36: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14-7,01 (m, 3H), 6,24 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 416,418$ (isótopos de bromo).

**I-37**

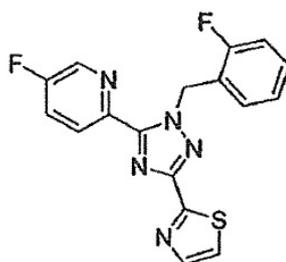
I-37: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,25 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 416,418$ (isótopos de bromo).

Compuestos I-38 e I-39

- 5 Estos compuestos se sintetizaron (sólidos blancos, 22% y 20% respectivamente durante 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General B usando 5-fluoropicolinonitrilo en la etapa 1. Las etapas posteriores se realizaron como se describe siguiendo el Procedimiento General A usando hidrazida de ácido tiazol-2-carboxílico y bromuro 2-fluorobencilo en las respectivas etapas.

**I-38**

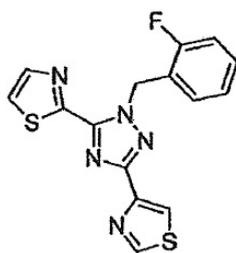
- 10 I-38: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (ap. td, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14-7,00 (m, 3H), 6,23 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 356$.

**I-39**

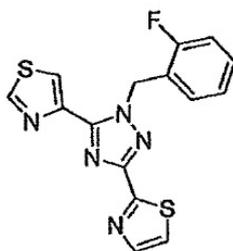
I-39: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,55 (ap. td, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,21 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 356$.

- 15 Compuestos I-40 e I-41

Estos compuestos se sintetizaron (sólidos de color crudo, 11% y 30% respectivamente durante 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General B usando 2-cianotiazol en la etapa 1. Las posteriores etapas se realizaron como se describe siguiendo el Procedimiento General A usando hidrazida de ácido tiazol-4-carboxílico y bromuro de 2-fluorobencilo en las respectivas etapas.

**I-40**

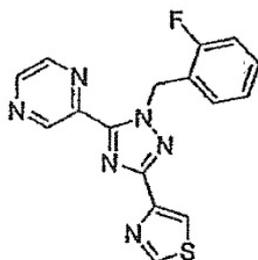
I-40: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (ap. t, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,21 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

**I-41**

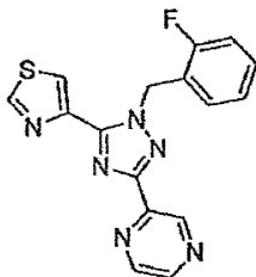
- 5 I-41: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12-6,89 (m, 3H), 6,19 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 344$.

Compuestos I-55 y Referencia I-56

- 10 Estos compuestos se sintetizaron (sólidos de color crudo, 14% y 38% respectivamente durante 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General B usando pirazina-2-carbonitrilo en la etapa 1. Las posteriores etapas se realizaron como se describe siguiendo el Procedimiento General A usando hidrazida de ácido tiazol-4-carboxílico y bromuro de 2-fluorobencilo en las respectivas etapas.

**I-55**

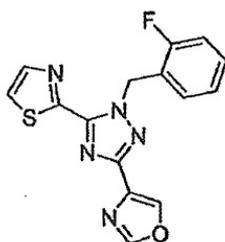
I-55: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,61 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,19 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 339$.

**I-56**

Referencia I-56: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,44 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 6,23 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 339$.

Compuestos I-62 e I-63

- 5 Estos compuestos se sintetizaron (sólido tostado, 3% y sólido blanco, 5% respectivamente durante 3 etapas) siguiendo el Procedimiento General B usando oxazol-4-carbonitrilo en la etapa 1. Las etapas posteriores se realizaron como se describe siguiendo el Procedimiento General A usando hidrazida de ácido tiazol-2-carboxílico y bromuro de 2-fluorobencilo en las respectivas etapas.



I-62

- 10 I-62: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (ap. t, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,19 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 328$.

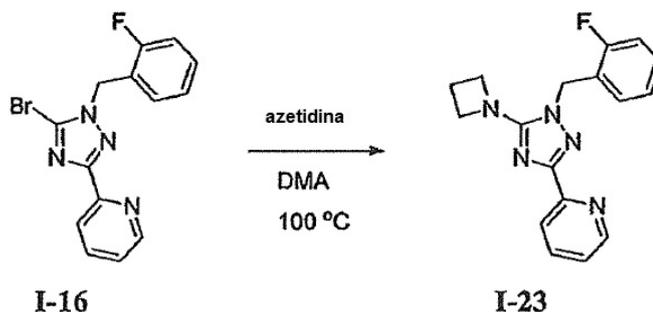


I-63

I-63: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,09 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 328$.

Ejemplo 5: Compuesto I-23

- 15 Este compuesto se preparó según el Procedimiento General C.



I-16

I-23

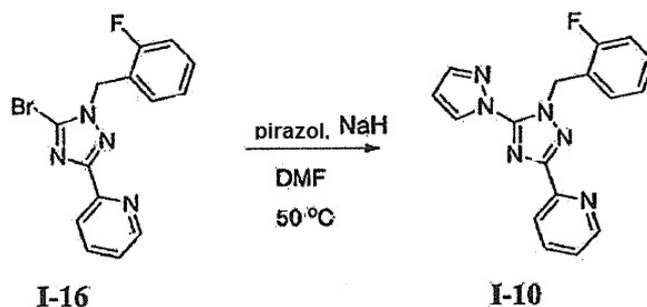
- 20 Una disolución de 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16) en DMA se trató con un gran exceso de azetidina (~30 eq.). La disolución resultante se calentó a 100°C y se agitó a esa temperatura durante 18 h. La disolución de reacción se enfrió a ta, se vertió en disolución de NaOH 1N y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de SiO_2 y un gradiente apropiado ($\text{MeOH}-\text{CH}_3\text{CN}$ (1:7)/ CH_2Cl_2) para dar 2-(5-(azetidín-1-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina, I-23, como un sólido blanco (88% de rendimiento).

I-23: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,13 (t, 4H), 2,34 (pent., 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 310$.

- 25 Ejemplo 6: Compuestos I-10, I-17, I-67, I-49 e I-50

Los compuestos I-10, I-17, I-67, I-49 e I-50 se prepararon con el Procedimiento General D.

Compuesto I-10

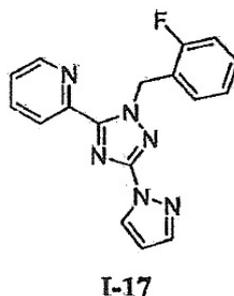


5 Una disolución de pirazol (1,1 eq.) en DMF se trató con hidruro sódico (60% en p/p en aceite mineral, 1,2 eq.) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió entonces 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16, 1,0 eq.). La mezcla resultante se calentó a 50°C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. La disolución de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua, y se filtró para dar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(1H-pirazol-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina, I-10, como un sólido blanco (84% de rendimiento).

10 I-10: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (br d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,79 (ap. td, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (ap. t, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,07 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 321$.

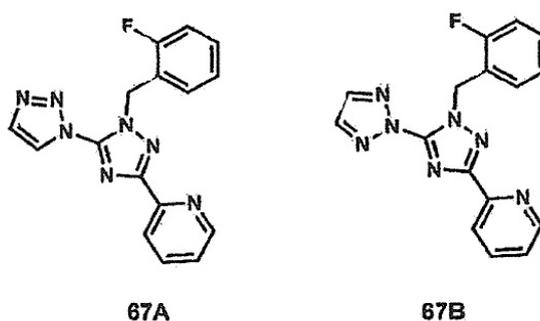
Compuesto I-17

El compuesto I-17 se sintetizó como un sólido de color crudo (12% de rendimiento) a partir de 2-(3-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridina (Intermedio 1). En este experimento, la temperatura se elevó a 140°C y equivalentes adicionales de pirazol e hidruro sódico se añadieron durante la reacción.



15 I-17: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (br d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (ap. td, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (ap. t, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,23 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 321$.

Compuesto I-67 (mezcla de A+B)

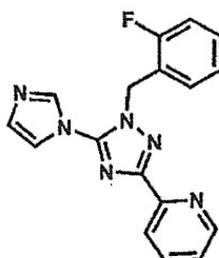


20 Se agitó 1,2,3-triazol (1,8 eq.) en un vial en DMF. Se añadió hidruro sódico (2,5 eq.) y esta mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 12 h. Se vertió salmuera en la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Se generaron dos isómeros, que se purificaron juntos por cromatografía de SiO_2 . Ambos isómeros se caracterizaron como 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-

1,2,4-triazol-3-il)piridina y 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina en 47,1% de rendimiento. Parecen estar presentes en una mezcla 3:1 aunque es difícil decir que compuesto está en la mayoría.

I-67 (A+B): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,75-8,78 (m, 1H), 8,5 (d, 0,3H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,14-8,16 (m, 0,3H), 7,88 (d, 0,3H), 7,8-7,84 (m, 1,3H), 7,34-7,39 (m, 1,3H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 2,5H), 6,02 (s, 1H), 5,97 (s, 2H).

5 Compuesto I-49

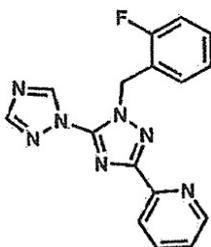


I-49

10 A una suspensión en agitación de imidazol (1,2 eq.) en DMF se añadió hidruro sódico (2 eq.). La reacción generó gas y se agitó durante 10 minutos. Después se añadió 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16). La reacción se agitó a 100°C durante 12 h. La reacción se apagó con salmuera, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía de SiO_2 para dar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina como un sólido en 26,7% de rendimiento.

I-49: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,75-8,77 (m, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dt, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 5,50 (s, 2H).

Compuesto I-50



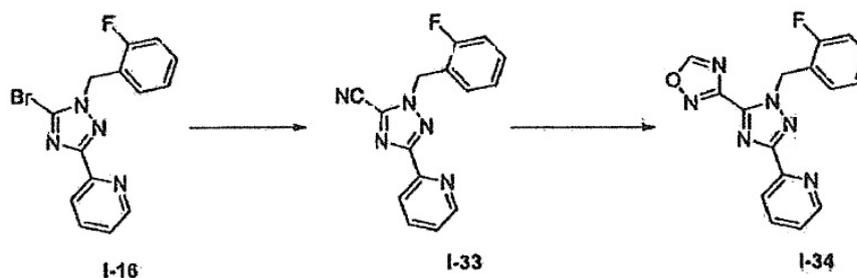
I-50

15 A una suspensión en agitación de 1,2,3-triazol (1,8 eq.) en DMF se añadió hidruro sódico (2,5 eq.). La reacción generó gas y se agitó durante 10 minutos. Después se añadió 2-(5-bromo-1(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16). La reacción se agitó a 100°C durante 12 h. La reacción se apagó con salmuera, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía de SiO_2 para proporcionar 2'-(2-fluorobencil)-5'-(piridin-2-il)-2'H-1,3'-bi(1',2',4-triazol) en 17,3% de rendimiento.

20 I-50: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9,05 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 5,98 (s, 2H).

Ejemplo 7: Compuestos I-33 e I-34

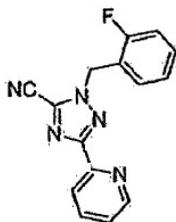
Los compuestos I-33 e I-34 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General E.



25

Compuesto I-33

5 A una disolución de 2-(5-bromo-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (I-16, 0,95 g, 2,9 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (9,5 mL) se añadió cianuro de potasio (0,928 g, 14,3 mmoles). Después de calentar la disolución a 100°C durante 22 h, la disolución se diluyó con acetato de etilo (125 mL) y agua (100 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el producto en bruto como un aceite naranja. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-15% de acetato de etilo en diclorometano) dio 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo, I-33 (250 mg, 0,90 mmoles, 31% de rendimiento) como un sólido blanco.

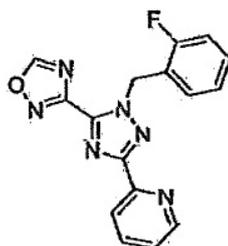


I-33

10 I-33: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67-8,65 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,12-7,02 (m, 2H), 5,60 (s, 2H).

Compuesto I-34

15 A una disolución de 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo (I-33, 100 mg, 0,358 mmoles) y carbonato de potasio (198 mg, 1,43 mmoles) en metanol (3,6 mL) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (75 mg, 1,1 mmoles). La disolución se calentó a 70°C durante 1,25 h, en cuyo punto la disolución se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y los sólidos se filtraron a través de un tapón de algodón. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se diluyó con agua (50 mL) y una mezcla 5:1 de diclorometano y 2-propanol (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó al vacío. A la 1-(2-fluorobencil)-N'-hidroxi-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboximidamida en bruto resultante se añadió ortoformiato de trimetilo (4,5 mL, 41 mmoles) y una cantidad catalítica de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (3,4 mg, 0,018 mmoles). La disolución se calentó a 100°C durante 1,5 h, y el ortoformiato en exceso se eliminó al vacío para dar el producto en bruto como un sólido amarillo mate. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20-80% de acetato de etilo en hexanos) dio 3-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol, I-34 (52 mg, 0,16 mmoles, 46% de rendimiento durante 2 etapas) como un sólido blanco.



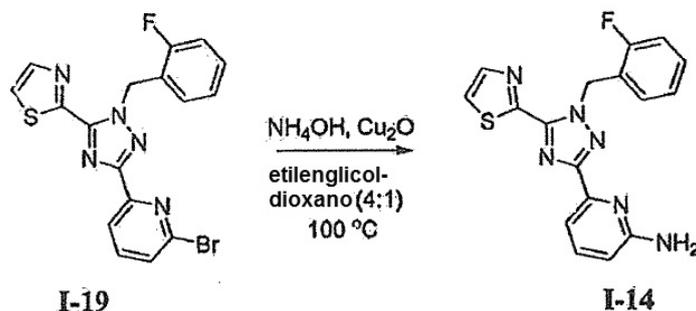
I-34

I-34: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,73-8,72 (m, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,79 (dt, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,05 (s, 2H).

Ejemplo 8: I-14, I-22, I-44, I-47, I-64, I-65, I-66, I-53, I-68

30 Los compuestos I-14, I-22, I-44, I-47, I-64, I-65, I-66, I-53, I-68 se prepararon con el Procedimiento General F.

Compuesto I-14

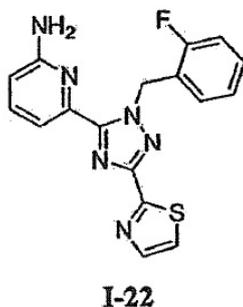


5 A una suspensión de 2-(3-(6-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazol (I-19) y óxido de cobre (I) (0,2 eq.) en etilenglicol-dioxano (4:1) en un tubo sellado se añadió disolución de hidróxido de amonio (~29% en agua, ~30 eq.). La mezcla resultante se calentó a 100°C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. La disolución de reacción se enfrió a ta, se vertió en disolución de NaOH 1N y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente apropiado (EtOAc/hexanos) para dar 6-(1-(2-fluorobencil)-5-(thiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina como un sólido blanco (I-14, 69% de rendimiento).

10 I-14: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (ap. t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,56 (d, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,74 (br s, 2H) ppm. MS: [M+H] = 353.

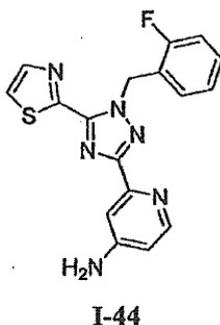
Compuesto I-22

El compuesto I-22 se sintetizó siguiendo el Procedimiento General F como un sólido blanco (81% de rendimiento) a partir de 2-(5-(6-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)tiazol (I-18).



15 I-22: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (ap. t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,50 (br s, 2H) ppm. MS: [M+H] = 353.

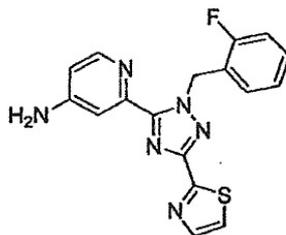
Compuesto I-44



20 Este compuesto se sintetizó como un sólido verde claro (73% de rendimiento) a partir de 2-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazol (I-36).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,13-6,98 (m, 3H), 6,56 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,24 (br s, 2H) ppm. MS: [M+H] = 353.

Compuesto I-47

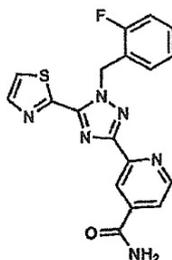


I-47

Este se sintetizó como un sólido blanco (81% de rendimiento) a partir de 2-(5-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)thiazol (I-37).

- 5 I-47: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (ap. t, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,28 (br s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 353$.

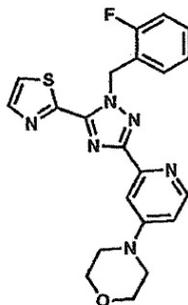
Compuesto I-64



I-64

- 10 A una suspensión en agitación de 2-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)thiazol (I-36, 1 equiv.) en etilenglicol-dioxano (aprox. 4:1) en un tubo sellado se añadió cianuro de cobre (I) (3 equiv.). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 24 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se trató con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron usando cromatografía de SiO_2 (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(thiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)isonicotinamida como un sólido en un 11% de rendimiento.
- 15 I-64: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,91 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,03-7,13 (m, 3H), 6,23 (s, 2H).

Compuesto I-65



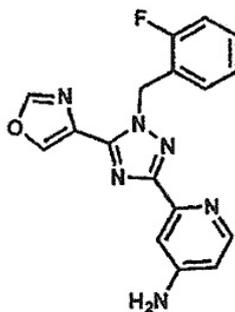
I-65

- 20 A una suspensión en agitación de 2-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)thiazol (I-36, 1 eq.) y óxido de cobre (I) (1 eq.) en etilenglicol-dioxano (aprox. 4:1) en un tubo sellado se añade morfolina (30 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con salmuera y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron usando cromatografía de SiO_2 (cloruro de

metileno/acetonitrilo/metanol) para proporcionar 4-(2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)morfolina como un sólido en 79% de rendimiento.

I-65: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,42 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 3H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 3,82-3,85 (m, 4H), 3,36-3,39 (m, 4H).

5 Compuesto I-66

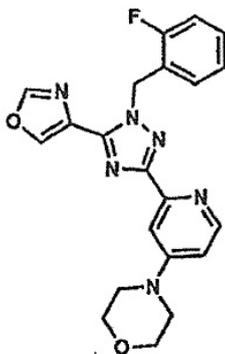


I-66

10 A una suspensión en agitación de 4-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazol (I-54, 1 eq.) y óxido de cobre (I) (0,2 eq.) en etilenglicol-dioxano (aprox. 4:1) en un tubo sellado se añadió hidróxido de amonio (30 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron usando cromatografía de SiO_2 (DCM/CAN/MeOH) para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(oxazol-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-amina en 41,2% de rendimiento.

I-66: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,47 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,98-7,10 (m, 3H), 6,55 (dd, 1H), 6,06 (s, 2H).

15 Compuesto I-68



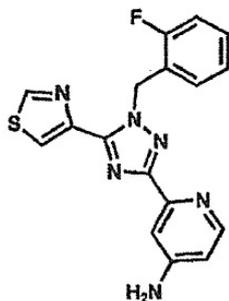
I-68

20 A una suspensión en agitación de 4-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)oxazol (I-54, 1 eq.) y óxido de cobre (I) (1 eq.) en etilenglicol-dioxano (aprox. 4:1) en un tubo sellado se añadió morfolina (30 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 12 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se trató con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron usando cromatografía de SiO_2 (cloruro de metileno/acetonitrilo/metanol) para proporcionar 4-(2-(1-(2-fluorobencil)-5-(oxazol-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-il)morfolina en 10,3% de rendimiento.

I-68: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,51 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 6,71-6,74 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,85-3,87 (m, 4H), 3,42-3,45 (m, 4H).

25

Compuesto I-53



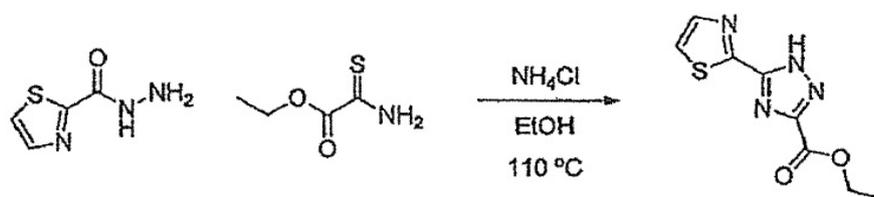
I-53

- 5 A una suspensión en agitación de 4-(3-(4-bromopiridin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiazol (I-51, 1 eq.) y óxido de cobre (I) (1 eq.) en etilenglicol-dioxano (aprox. 4:1) en un tubo sellado se añadió hidróxido de amonio. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100°C durante 12 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se trató con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron usando cromatografía de SiO₂ (cloruro de metileno/acetoneitrilo/metanol) para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-4-amina como un sólido en 59,6% de rendimiento.
- 10 I-53: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,87 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,69 (br s, 2H).

Ejemplo 9: Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en cada caso.

Compuesto de referencia I-43 y Compuesto I-48 e Intermedios 2, 3, 4, 5 y 6.

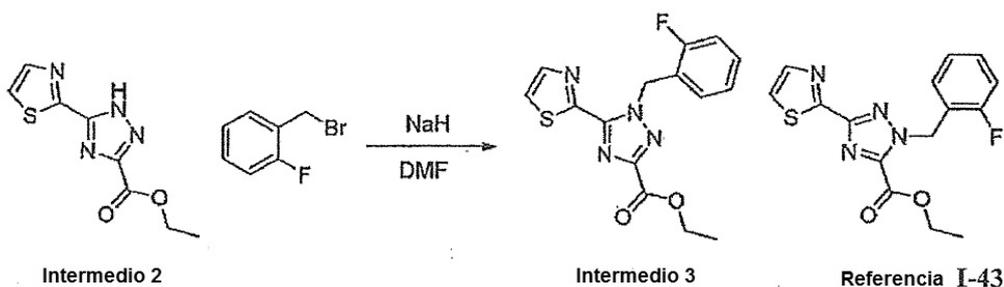
Etapa 1:



Intermedio 2

- 15 Una suspensión de tiazol-2-carbohidrazida (4,2 mmoles), 2-amino-2-tioacetato de etilo (1 equiv.) y cloruro de amonio (6 equiv.) en etanol (150 mL) se puso en un tubo sellado y este se calentó a 110°C y se agitó a esa temperatura durante 11 días. La disolución de reacción se enfrió a ta y se concentró. Se añadió salmuera y la mezcla se ajustó a pH ~6 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente de disolvente apropiado (CH₃CN/MeOH/CH₂Cl₂) para dar 3-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo como un sólido de color crudo (Intermedio-2, 37% de rendimiento).
- 20

Etapa 2:



Intermedio 2

Intermedio 3

Referencia I-43

5 A una disolución de 3-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio-2, 1,7 mmoles) en DMF (8 mL) se añadió hidruro sódico (1,2 equiv.). Después de 10 min, se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (1,2 equiv.) se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente de disolvente apropiado (EtOAc/hexanos) para dar 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (48%) y 1-(2-fluorobencil)-3-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo como sólidos blancos (44% de rendimiento).

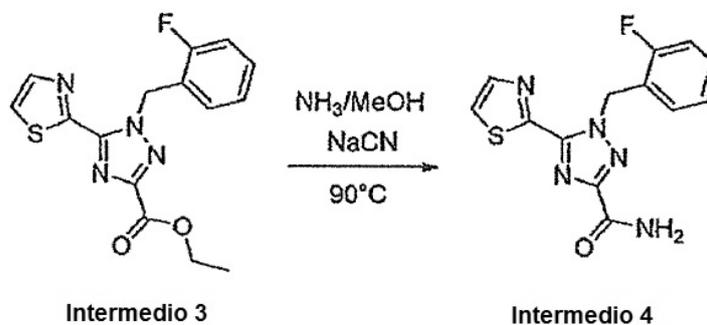
Intermedio-3: 1-(2-Fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,22 (s, 2H), 4,51 (q, 2H), 1,45 (t, 3H) ppm. MS: [M+H] = 333.

Referencia I-43: 1-(2-Fluorobencil)-3-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de etilo

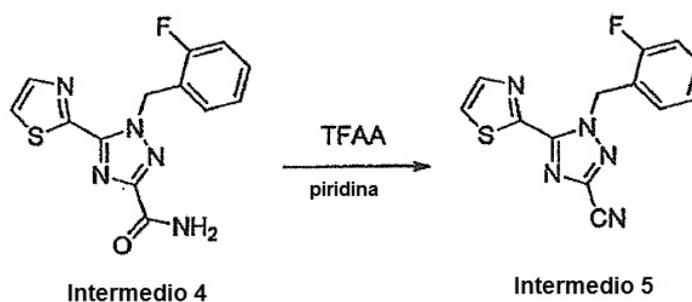
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (ap. t, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,49 (q, 2H), 1,43 (t, 3H) ppm. MS: [M+H] = 333.

Etapa 3:



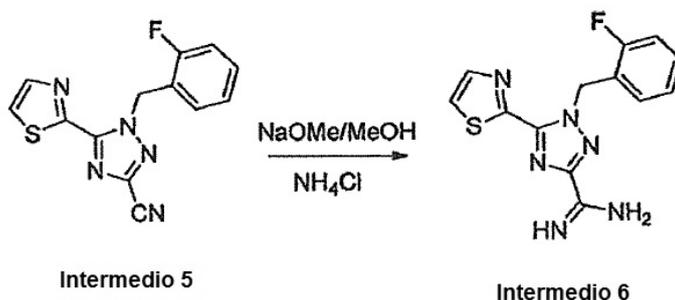
15 Una disolución de 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 3, 0,78 mmoles) y cianuro sódico (0,1 equiv.) en amoniaco/MeOH (7*N*, 30 equiv., 3,4 mL) en un tubo sellado se calentó a 90°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se secó al vacío para proporcionar 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida como un sólido tostado (>99% de rendimiento).

20 Etapa 4:



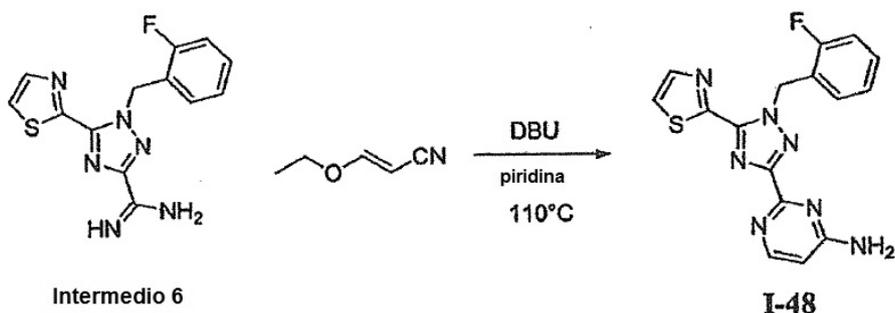
25 Una disolución de 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Intermedio 4, 0,86 mmoles) en piridina (3,0 mL) a 0°C se trató con anhídrido trifluoroacético (2 equiv.) en gotas durante el curso de 5 min. La reacción se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en disolución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente de disolvente apropiado (EtOAc/hexanos) para dar 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo como sólido blanco (88% de rendimiento).

Etapa 5:



5 A 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (Intermedio 5, 0,74 mmoles) se añadió metóxido sódico/MeOH (0,5M, 4 equiv., 5,9 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió una parte adicional de metóxido sódico/MeOH (1 equiv.). Después de 2 h, se añadió cloruro de amonio (10 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió disolución de $\text{NaHCO}_3/\text{NaOH}$ 1N semisaturada (10:1) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboximidamida como un sólido blanco (>99% de rendimiento).

10 Etapa 6:



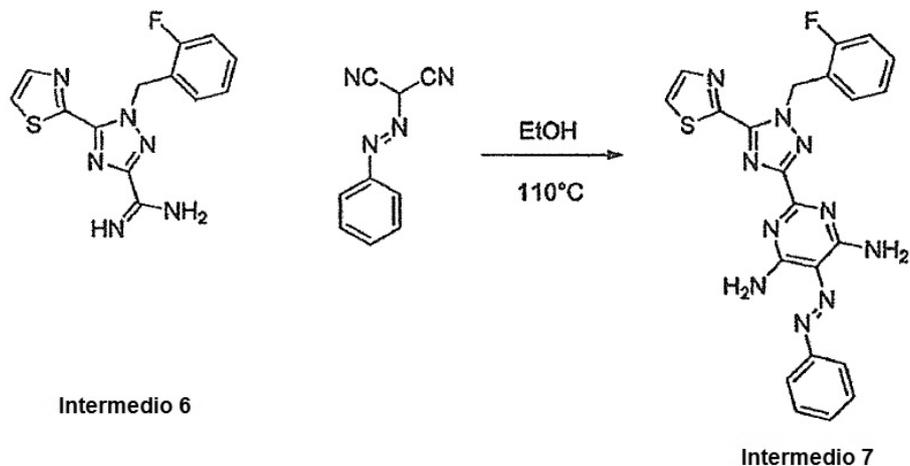
15 A 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboximidamida (Intermedio 6, 0,33 mmoles) se añadió una disolución madre de 3-etoxiacrilonitrilo (3 equiv.) y DBU (1 equiv.) en piridina (3 mL). La reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 46 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía de SiO_2 y un gradiente apropiado ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirimidin-4-amina (I-48) como un sólido tostado claro (78% de rendimiento).

I-48: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 7,13 (br s, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,16 (s, 2H) ppm. MS: $[\text{M}+\text{H}] = 354$.

Compuesto I-57 e Intermedio 7

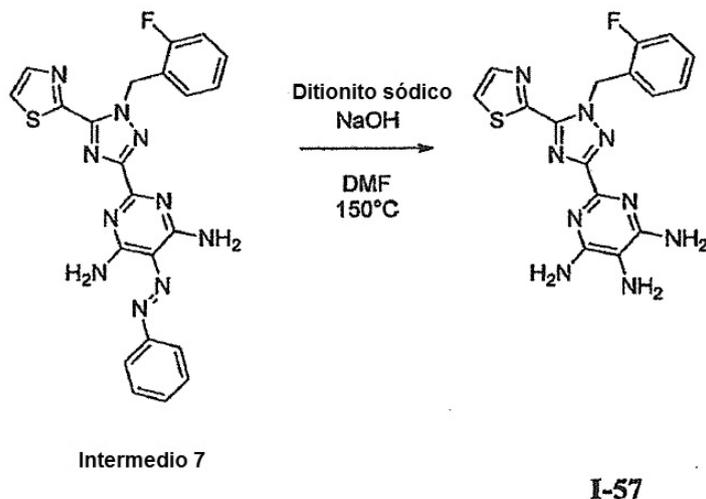
20

Etapa 1:



5 Una suspensión de 1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboximidamida (Intermedio 6, 0,38 mmoles) y 2-(fenildiazenil)malononitrilo (1 equiv.) en etanol (6 mL) en un tubo sellado se calentó a 110°C durante 2 h. La reacción se concentró para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(fenildiazenil)pirimidina-4,6-diamina como un sólido naranja (>99% de rendimiento).

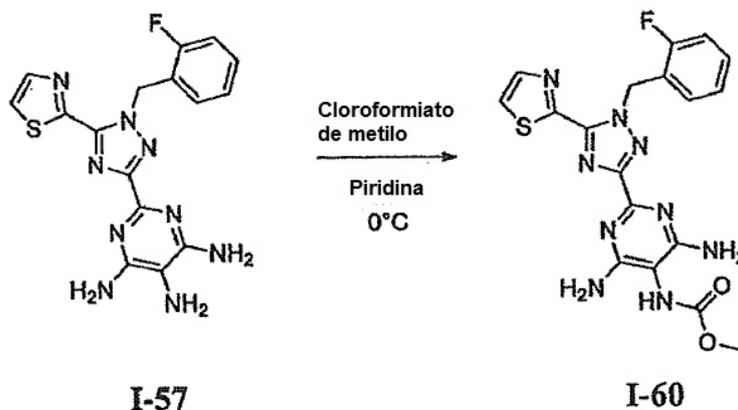
Etapa 2:



10 A una disolución de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(fenildiazenil)pirimidina-4,6-diamina (Intermedio 7, 0,38 mmoles) en DMF (2,5 mL) se añadió disolución de hidróxido sódico (2N, 3 equiv.) y ditionito sódico (5,5 equiv.). La reacción se calentó a 150°C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente apropiado (CH₃CN/MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirimidin-4,5,6-triamina como un sólido tostado (89% de rendimiento).

15 I-57: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 5,83 (br s, 4H), 4,10 (br s, 2H) ppm. MS: [M+H] = 384.

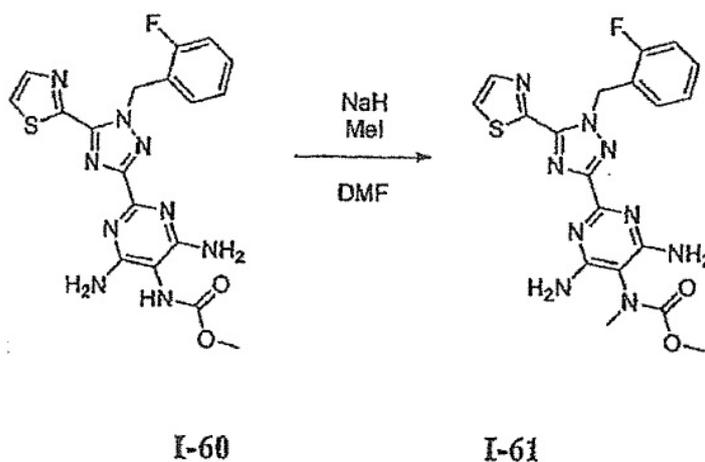
Compuesto I-60



5 A una suspensión de 2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirimidin-4,5,6-triamina (I-57, 0,31 mmoles) en piridina (2,0 mL) a 0°C se trató con cloroformiato de metilo (1 equiv.). Después de 30 min, se añadieron partes adicionales de cloroformiato de metilo (3 equiv.) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido tostado resultante se recogió por filtración para proporcionar 4,6-diamino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirimidin-5-ilcarbamato de metilo (74% de rendimiento).

I-60: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,22 (br s, 4H), 6,14 (s, 2H), 3,60 (s, 3H) ppm. MS: [M+H] = 442.

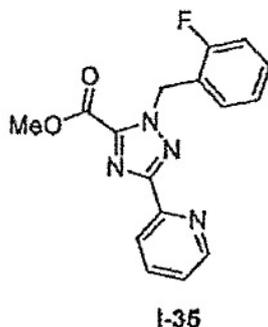
10 Compuesto I-61



15 Una suspensión de 4,6-diamino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirimidin-5-ilcarbamato de metilo (I-60, 0,16 mmoles) en DMF (3,0 mL) a 0°C se trató con hidruro sódico (1,1 equiv.). Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió yodometano (1,1 equiv.). La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se añadió agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y iPrOH/CH₂Cl₂ (1:4). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía de SiO₂ y un gradiente apropiado (CH₃CN/MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 4,6-diamino-2-(1-(2-fluorobencil)-5-(tiazol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirimidin-5-il(metil)carbamato de metilo como un sólido crudo (81% de rendimiento).

20 I-61: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,43 (br s, 4H), 6,14 (s, 2H), 3,64 (s, 0,3 de 3H, rotámero), 3,52 (s, 0,7 de 3H, rotámero), 2,97 (s, 3H) ppm. MS: [M+H] = 456.

Compuesto de Referencia I-35

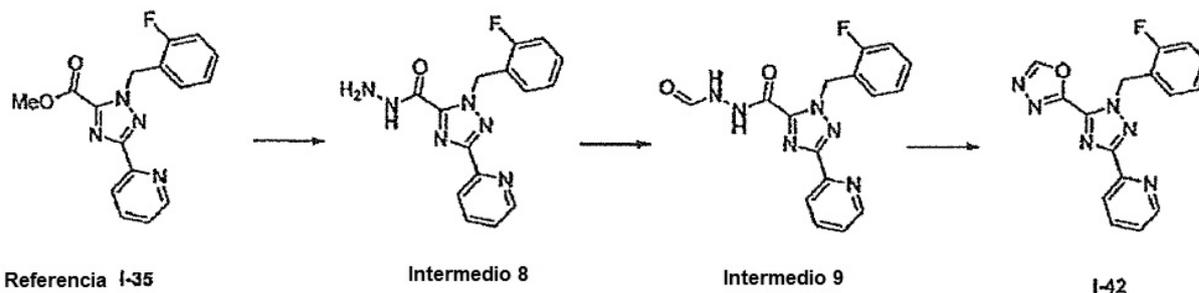


5 A una disolución de 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbonitrilo (I-33, 120 mg, 0,430 mmoles) en metanol (2,0 mL) se añadió carbonato de cesio (280 mg, 0,859 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,75 h, se añadió ácido clorhídrico 0,1 N acuoso (10 mL), seguido por ácido clorhídrico 1N acuoso (~1 mL) hasta pH ~3. Después de agitar durante 45 min, el metanol se eliminó al vacío, y el residuo en bruto se llevó a acetato de etilo (75 mL) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el producto en bruto como sólido blanco.

10 La purificación por cromatografía en gel de sílice (20-80% de acetato de etilo en hexanos) dio 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo (99% de rendimiento) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76-8,74 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,80 (dt, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,00 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

Compuesto I-42



15 A una disolución de 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo Referencia I-35 (115 mg, 0,368 mmoles) en metanol (2 mL) se añadió hidrato de hidracina (72 μL , 1,5 mmoles).

La disolución se calentó a 70°C durante 3,5 h, momento en el cual el disolvente se eliminó al vacío para dar 1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-carbohidrazida C como un sólido blanco. Al sólido en bruto (17 mg, 0,054 mmoles) suspendido en acetato de etilo (600 μL) se añadió anhídrido fórmico acético (0,03 mL, tomado de una 2:1 (relación molar) de ácido fórmico a anhídrido acético, se dejó envejecer 2 h antes de la adición). Después de agitar durante 1,25 h, la disolución se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio D en bruto que se llevó sin purificación adicional. Al sólido en bruto se añadió cloruro de fosforilo (237 μL , 2,54 mmoles) y la disolución se calentó a 60°C durante 6,5 h. La disolución se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y bicarbonato sódico acuoso saturado (75 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó *al vacío*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (20-95% de acetato de etilo en hexanos) dio 2-(1-(2-fluorobencil)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol I-42 (7,5 mg, 0,023 mmoles, 42% de rendimiento durante tres etapas) como un sólido blanco.

20

25

30

I-42: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,82 (dt, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,17 (s, 2H).

Ejemplo 10: Medida de actividad biológica mediante el ensayo de GCs-HEK-GMPc

Se usaron células renales embrionarias humanas (HEK293), que expresan endógenamente guanilato ciclasa soluble (GCs), para evaluar la actividad de los compuestos de ensayo. Los compuestos que estimulan el receptor de GCs provocarían un aumento en la concentración intracelular de GMPc. Las células HEK 293 se sembraron en la Modificación de Dulbecco del Medio de Eagle suplementado con suero bovino fetal (10% final) y L-glutamina (2 mM final) en un volumen de 200 µL a una densidad de 1×10^5 células/pocillo en un plato de fondo plano de 96 pocillos recubierto con poli-D-lisina y se dejaron crecer toda la noche a 37°C. El medio se aspiró y las células se lavaron con 1x de solución salina tamponada de Hank (200 µL). Las células se incubaron entonces durante 15 minutos a 37°C con 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mM (200 µL). El artículo de ensayo se añadió entonces a la mezcla de ensayo (2 µL) y se incubó en presencia de Nitroprusiato Sódico (SNP) 10 µM a 37°C durante 10 minutos. Después de la incubación de 10 minutos, la mezcla de ensayo se aspiró y se añadió HCl 0,1M (200 µL) a las células. El plato se incubó a 4°C durante 30 minutos en el HCl 0,1 M para parar la reacción y se lisaron las células. Los platos se centrifugaron entonces a 1.200 g durante 5 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se recogieron y se transfirieron a un nuevo plato de 96 pocillos de fondo plano para el análisis. Los controles del vehículo se llevaron a cabo usando DMSO (1%). Un estimulador de GCs conocido, BAY 41-2272, se usó como el control positivo.

Las muestras se diluyeron con un volumen igual de acetato de amonio 1 M (pH 7) para neutralizar las muestras para la mejor cromatografía. Se preparó una curva estándar 2x GMPc en HCl 0,1 M y después se diluyó con un volumen igual de acetato de amonio 1 M, con las siguientes concentraciones finales en nM: 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2. Las concentraciones de GMPc se determinaron a partir de cada muestra usando las condiciones de LC/MS (Tabla 2 posterior) y se calculó la curva estándar. Los valores de CE50 se calcularon a partir de las curvas de concentración-respuesta generadas con GraphPad Prism Software.

Tabla 2 (condiciones experimentales de LC/MS)

| | | | | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|--|
| MS: | Thermo Quantum o LCMS Waters | | | | | |
| Modo iónico: | ESI ⁺ | | | | | |
| Tipo de barrido: | MRM | | | | | |
| Compuesto: | Transición | Tiempo de residencia (mseg) | Energía de colisión (V) | Lentes del tubo | Tiempo de retención (min) | |
| GMPc | 346 > 152 | 100 | 28 | 139 | 1,0 | |
| HPLC: | Serie 1200 de Agilent Technologies con HTS PAL de CTC Analytics | | | | | |
| Columna: | Thermo Hypersil Gold 2,1 x 50 mm tamaño de partícula de 5 micras | | | | | |
| Caudal: | 400 uL/min | | | | | |
| Temperatura de la columna: | TA | | | | | |
| Temperatura del automuestreador: | 6°C | | | | | |
| Volumen de inyección: | 20 uL | | | | | |
| Fases móviles: | A = 98:2 agua:acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico B = 2:98 agua:acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico | | | | | |
| Gradiente: | Tiempo (min) | % de A | % de B | | | |
| | 0 | 100 | 0 | | | |
| | 0,3 | 30 | 70 | | | |
| | 2,00 | 30 | 70 | | | |
| | 2,01 | 100 | 0 | | | |
| | 4 | 100 | 0 | | | |

ES 2 572 803 T3

Las actividades biológicas de algunos de los compuestos según la Fórmula IA o Fórmula IB determinadas con el ensayo de GCs-HEK se resumen en la Tabla 3 posterior.

Tabla 3

| Compuesto de ensayo | Ensayo HEK (% de E _{max} a 10 µm)* | Ensayo HEK (% de E _{max} a 30 µm)* |
|---------------------|---|---|
| I-1 | B | D |
| I-2 | B | B |
| I-3 | A | D |
| I-4 | D | E |
| I-5 | B | C |
| I-6 | D | D |
| I-7 | A | B |
| I-8 | A | A |
| I-9 | A | B |
| I-11 | C | C |
| I-12 | D | E |
| I-13 | A | A |
| I-14 | B | C |
| I-16 | A | B |
| I-18 | A | A |
| I-19 | C | A |
| I-20 | A | A |
| I-21 | A | A |
| I-24 | B | C |
| I-25 | D | E |
| I-26 | C | C |
| I-27 | A | A |
| I-28 | A | A |
| I-29 | A | A |
| I-30 | C | D |
| I-31 | A | A |
| I-32 | A | C |
| Referencia I-35 | A | A |
| I-36 | A | A |
| I-37 | C | D |
| I-38 | E | D |
| I-39 | B | B |

ES 2 572 803 T3

| | | |
|-----------------|---|---|
| I-40 | D | C |
| I-41 | E | F |
| I-42 | A | B |
| Referencia I-43 | A | A |
| I-44 | E | F |
| I-45 | A | A |
| I-46 | D | D |
| I-47 | A | A |
| I-48 | E | F |
| I-49 | A | B |
| I-50 | D | D |
| I-51 | D | D |
| I-52 | A | A |
| I-53 | E | F |
| I-54 | D | E |
| I-55 | A | B |
| Referencia I-56 | C | E |
| I-57 | A | A |
| I-58 | E | F |
| I-59 | A | A |
| I-60 | C | D |
| I-61 | D | E |
| I-62 | C | B |
| I-63 | F | D |
| I-64 | C | B |
| I-65 | G | G |
| I-66 | E | E |
| I-67 | C | C |
| I-68 | D | E |

* Los compuestos se ensayaron a una concentración de 10 o 30 μ M. El código para la actividad de GCs expresada como % de E_{max} (es decir, porcentaje de la actividad de GCs obtenida con el control positivo, BAY 41-2272, de Bayer, en donde E_{max} = 100% fue la actividad de GCs en el ensayo HEK obtenido con el control positivo) obtenido es:

5

A = 0 a <5%

B = 5 a <10%

C = 10 a <20%

D = 20 a <40%

E = 40 a <60%

Ejemplo 11: Medidas de actividad biológica mediante el ensayo de actividad de enzima de GCs humana purificada.

5 La enzima guanilato ciclasa soluble humana (GCsh) obtenida de Enzo Inc. (P/N: ALX-201-177) se usó para evaluar la actividad de los compuestos de ensayo. Las reacciones de ensayo contenían Tris 0,1 M (pH 8,0), 0,5 mg/mL de BSA (pH 8,0), DTT 2 mM, MgCl₂ 2 mM, GTP 300 μM, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (IBMX) y 5 ng de enzima guanilato ciclasa soluble humana. Los compuestos de ensayo en DMSO se añadieron entonces (2 μL, concentración final de 10 o 30 μM) y se incubaron (200 μL, formato de plato de 96 pocillos) a 37°C durante 30 minutos. Los controles se llevaron a cabo usando 2 μL de DMSO. Después de 30 minutos de incubación, la reacción se paró con la adición de 200 μL de metanol frío. El plato se centrifugó entonces a 3.200 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes (200 μL) se recogieron y se transfirieron a un nuevo plato de 96 pocillos para el análisis.

15 Una curva estándar de GMPc de 8 puntos (Sigma-Aldrich P/N: G6129) se preparó en tampón de ensayo que oscilaba de 0,156-20 μM. Las muestras para la curva estándar de GMPc se diluyeron entonces con un volumen igual de metanol dando por resultado concentraciones de GMPc finales de 0,078-10 μM.

Las concentraciones de GMPc en todas las muestras se determinaron usando análisis LC/MS/MS, usando las condiciones enumeradas en la Tabla 4 posterior. La curva estándar de GMPc se generó usando GraphPad Prism Software.

20 Cálculos: La actividad específica se determinó por la cantidad de GMPc formado (nmoles) por mg de GCs por min. La "relación de cambio" de la actividad enzimática se calculó dividiendo la actividad específica para un compuesto de ensayo por la actividad específica del control de DMSO.

Tabla 4. Método LC/MS/MS para la detección de GMPc

| Método de entrada: | | | | |
|-----------------------|---|---------|--------|-------|
| HPLC: | Waters Acquity | | | |
| Columna: | Thermo Hypersile Gold PFP, 2,1x30 mm, 3μm | | | |
| Columna de guarda: | Thermo Hypersile Gold, 2,1x10 mm | | | |
| Temp. de columna: | 25°C | | | |
| Caudal: | 0,4 mL/min | | | |
| Automuestreador: | Acquity; 6°C | | | |
| Volumen de inyección: | 10 uL | | | |
| Fases móviles: | A =0,1% de ácido acético (v/v) en 100% de agua B = 0,1% de ácido acético (v/v) en 100 de metanol | | | |
| Gradiente: | Tiempo (min) | % de A | % de B | Curva |
| | 0 | 95 | 5 | 6 |
| | 0,5 | 95 | 5 | 6 |
| | 0,6 | 10 | 90 | 6 |
| | 2,0 | 10 | 90 | 6 |
| | 2,1 | 95 | 5 | 6 |
| | 4 | (final) | | |

| Archivo MS: GMPc exp. | | | | |
|------------------------|----------------------|-------------------|----------|--------------------------|
| Espectro de masas: | Waters Quattro micro | | | |
| Ionización: | ES ⁺ | | | |
| Fuente, desolvatación: | 150°C, 450°C | | | |
| Función de MS: | MRM | | | |
| Compuesto | Transición | Permanencia (seg) | Cono (V) | Energía de colisión (eV) |
| GMPc | 346>152 | 0,1 | 35 | 20 |

5 La relación de cambio de la actividad enzimática de la enzima GCs humana purificada determinada en presencia de cada uno de los compuestos de ensayo individualmente a 10 o 30 μM sin la adición de nitroprusiato sódico (SNP), un dador de óxido nítrico, se presenta en la Tabla 5.

10 Los ensayos enzimáticos se realizaron también como se describe anteriormente, pero en presencia de nitroprusiato sódico (SNP) 1 μM . Los resultados del ensayo de actividad enzimática realizado en presencia de SNP se presentan también en la Tabla 5. Las relaciones de cambio de la actividad enzimática se presentan para compuestos de ensayo seleccionados en presencia tanto de SNP como el compuesto de ensayo. Estas se calcularon dividiendo la actividad específica (aumento de actividad) para el compuesto de ensayo disuelto en DMSO y SNP sobre la actividad específica para la mezcla de DMSO y SNP.

Tabla 5
(Datos de enzima con o sin SNP)

| Compuesto | Aumento de actividad enzimática de GCs a 10 μM sin SNP* | Aumento de actividad enzimática de GCs a 30 μM sin SNP* | Aumento de actividad enzimática de GCs a 10 μM con SNP* | Aumento de actividad enzimática de GCs a 30 μM con SNP* |
|-----------|--|--|--|--|
| I-1 | B | C | B | C |
| I-2 | N | D | N | C |
| I-3 | N | B | N | D |
| I-4 | N | C | N | E |
| I-5 | N | B | N | C |
| I-6 | N | D | N | D |
| I-7 | N | B | N | B |
| I-8 | N | C | N | B |
| I-9 | N | C | N | B |
| I-11 | N | C | N | C |
| I-12 | N | C | N | E |
| I-13 | N | C | N | B |
| I-14 | N | B | N | C |
| I-16 | N | B | N | C |
| I-18 | N | B | N | C |

ES 2 572 803 T3

| | | | | |
|-----------|---|---|---|---|
| I-19 | N | B | N | C |
| I-20 | N | B | N | B |
| I-21 | N | B | N | B |
| I-24 | N | C | N | C |
| I-25 | N | D | N | E |
| I-26 | N | C | N | D |
| I-27 | N | B | N | B |
| I-28 | N | B | N | B |
| I-29 | N | B | N | C |
| I-30 | N | B | N | C |
| I-31 | N | B | N | C |
| I-32 | N | C | N | C |
| Ref. I-35 | N | B | N | C |
| I-36 | N | B | N | B |
| I-37 | N | C | N | D |
| I-38 | N | C | N | E |
| I-39 | N | B | N | C |
| I-40 | N | B | N | D |
| I-41 | N | C | N | E |
| I-42 | N | B | N | C |
| Ref. I-43 | N | B | N | B |
| I-44 | N | D | N | F |
| I-45 | N | B | N | B |
| I-46 | N | B | N | C |
| I-47 | N | B | N | B |
| I-48 | N | C | N | D |
| I-49 | N | B | N | B |
| I-50 | N | B | N | C |
| I-51 | N | C | N | E |
| I-52 | N | B | N | B |
| I-53 | N | D | N | F |
| I-54 | N | C | N | D |
| I-55 | N | B | N | C |
| Ref. I-56 | N | B | N | D |
| I-57 | N | B | N | C |

ES 2 572 803 T3

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| I-58 | N | C | N | D |
| I-59 | N | A | N | A |
| I-60 | N | B | N | D |
| I-61 | N | C | N | D |
| I-62 | N | A | N | C |
| I-63 | N | B | N | D |
| I-65 | N | D | N | E |
| I-68 | N | C | N | E |

* Código para el aumento en la actividad de la enzima GCs en presencia del compuesto de ensayo con o sin SNP:

A = sin aumento a <1 vez de aumento

B = 1 a <2 veces de aumento

5 C = 2 a <5 veces de aumento

D = 5 a <10 veces de aumento

E = 10 a <20 veces de aumento

F = 20 a <50 veces de aumento

N = no determinado

10 Ejemplo 12: Medida de la actividad biológica mediante el ensayo de anillos aórticos torácicos.

Los anillos aórticos torácicos se diseccionaron a partir de ratas Sprague-Dawley macho anestesiadas (isoflurano) que pesaban 275-299 g. Los tejidos se transfirieron inmediatamente a disolución de Krebs-Henseleit fría con hielo, que se había aireado con 95% de O₂ y 5% de CO₂ durante 30 minutos. Después de la eliminación del tejido conectivo, las secciones aórticas se cortaron en 4 anillos (~2 mm cada uno) y se suspendieron en 2 ganchos con forma de L, con un gancho fijo al fondo del bajo de tejido (Baño de órganos de Schuler, Harvard Apparatus) y el otro conectado a un transductor de fuerza (Transductor de Fuerza F30, Harvard Apparatus). Los baños contenían disolución de Krebs Henseleit (10 mL) calentada a 37°C y aireada con 95% de O₂ y 5% de CO₂. Los anillos se llevaron a una tensión inicial de 0,3-0,5 g y se elevó gradualmente a una tensión en reposo de 1,0 g durante 60 minutos. Los anillos se enjuagaron con disolución de Krebs Henseleit (calentada a 37°C y aireada con 95% de O₂ y 5% de CO₂) a intervalos de 15 minutos hasta que se obtuvo una línea base estable. Se consideró que los anillos eran estables después de que se mantuvo una tensión en reposo de 1,0 g (durante aproximadamente 10 minutos) sin necesidad de ajuste. Los anillos se contrajeron después con 100 ng/mL de fenilefrina añadiendo 100 µL de una disolución madre de fenilefrina de 10 µg/mL. Los tejidos que consiguieron una contracción estable se trataron entonces de una manera dependiente de la dosis, acumulativa, con compuestos de ensayo preparados en dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos casos, los tejidos se enjuagaron tres veces durante un periodo de 5 minutos con disolución de Krebs-Heinseleit (calentada a 37°C y aireada con 95% de O₂ y 5% de CO₂), se dejaron estabilizar a la línea base y después se usaron para la caracterización de otros artículos de ensayo o efectos de DMSO. Todos los datos se recogieron usando el software HSE-ACAD proporcionado por Harvard Apparatus. Los efectos del porcentaje de relajación se calcularon en Microsoft Excel usando el valor de tensión grabado del tratamiento de 100 ng/mL de fenilefrina como 0% de inhibición y, después de lavar el tejido con tampón, la tensión en reposo original del tejido se usa como 100% de inhibición. Los valores de CE₅₀ se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la concentración generadas con GraphPad Prism Software.

Los datos biológicos para algunos de los compuestos de Fórmula IA y Fórmula IB, en comparación con el compuesto de la técnica anterior, BAY 41-2272, como el compuesto de referencia, determinados por el ensayo del anillo aórtico torácico se presentan en la Tabla 6 posterior.

Tabla 6

Resultados del ensayo del anillo torácico*

| Compuesto ensayado | Porcentaje de relajación a 1 μM * | Porcentaje de relajación a 3 μM * | Porcentaje de relajación a 10 μM * | CE ₅₀ del anillo aórtico (μM)** |
|--------------------|--|--|---|---|
| BAY 41-2272 | N | N | N | A |
| I-1 | C | E | G | B |
| I-3 | D | F | G | B |
| I-4 | E | G | N | A |
| I-6 | C | E | G | B |
| I-12 | D | F | G | A |
| I-25 | D | F | G | A |
| I-30 | C | E | G | C |
| I-38 | D | F | G | B |
| I-40 | C | E | G | B |
| I-41 | F | G | G | A |
| I-44 | F | G | G | A |
| I-46 | C | E | F | C |
| I-48 | D | F | G | B |
| I-50 | B | C | E | N |
| I-53 | C | F | G | B |
| I-61 | E | F | N | A |

* Cada uno de los compuestos se ensayó a una concentración de 1, 3 o 10 μM para obtener datos usando el método descrito en el Ejemplo 11. El código para el porcentaje de relajación del anillo aórtico es:

5 A = 0 a <10%

B = 10 a <20%

C = 20 a <40%

D = 40 a <60%

E = 60 a <80%

10 F = 80 a <100%

G = 100 a <120%

N = no determinado

** El código para el valor de CE₅₀ obtenido es:

A = 0 a <1 μM

15 B = 1 a <2 μM

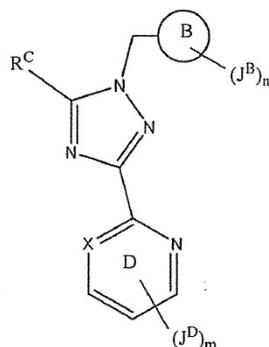
C = 2 a < μM

N = no determinado

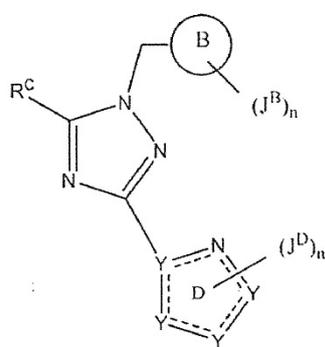
Se ha descrito un número de realizaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula IA



Fórmula IB

en donde

5 el símbolo con la letra B circundada representa el anillo B, y el anillo B es un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, que contiene 1 o 2 átomos anulares de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

10 cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, un grupo alifático C_{1-6} , $-OR^B$ o un grupo cicloalifático C_{3-8} ; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho y cada grupo cicloalifático C_{3-8} dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

cada R^B se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} o un grupo cicloalifático C_{3-8} ; en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho y cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^3 ;

15 cada R^3 se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-O$ (alquilo C_{1-4}) o $-O$ (haloalquilo C_{1-4});

X se selecciona de N, C-H o C, y está opcionalmente sustituido por J^D cuando X es N o C;

el anillo D es el anillo de 6 miembros que tiene X en la Fórmula IA o el anillo de 5 miembros que tiene Y en la Fórmula IB;

20 cada Y se selecciona independientemente de C-H, C, N, O o S, y está opcionalmente sustituido por J^D cuando Y es C o N;

cada uno de los enlaces entre dos átomos Y adyacentes o entre Y y N adyacentes en la Fórmula IB es independientemente un enlace sencillo o doble dependiendo de si Y es C, N, O o S;

m es un número entero seleccionado de 0 a 3;

25 cada J^D es un sustituyente en un átomo anular de carbono o nitrógeno y está seleccionado independientemente de halógeno, $-NO_2$, $-OR^D$, $-SR^D$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-C(O)N(R^D)_2$, $-CN$, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } C_{1-6})-R^D$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo arilo de 6 a 10 miembros, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo arilo de 6 a 10 miembros dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R^5 ;

35 cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , $-(\text{alifático } C_{1-6})-R^f$, un anillo cicloalifático C_{3-8} , un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C_{1-6} dicho, cada anillo cicloalifático C_{3-8} dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo

heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁵;

5 cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, -(alifático C₁₋₆)-R^f, un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

10 cada R^f se selecciona independientemente de un anillo cicloalifático C₃₋₈, un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde cada anillo heterocíclico dicho y cada anillo heteroarilo dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, cada fenilo dicho y cada anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

15 de forma alternativa, dos ejemplos de R^D unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^D, junto con dicho átomo de nitrógeno de J^D, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵; o

20 de forma alternativa, un ejemplo de R^D unido a un átomo de carbono, oxígeno o azufre de J^D y un ejemplo de R^d unido a un átomo de nitrógeno del mismo J^D, junto con dicho carbono, oxígeno o azufre y dicho átomo de nitrógeno de ese mismo J^D, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho opcionalmente contiene hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁵;

25 cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, un aralquilo C₇₋₁₂, anillo cicloalquilo C₃₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)C(O)R⁶, -N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -N(R⁶)SO₂R⁶, fenilo o un grupo oxo; en donde cada grupo fenilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄) o -O(haloalquilo C₁₋₄); y en donde cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

35 cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, fenilo, un aralquilo C₇₋₁₂ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada uno de dicho alquilo C₁₋₄, cada fenilo dicho, cada aralquilo C₇₋₁₂ dicho y cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

40 de forma alternativa, dos ejemplos de R⁶ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁵, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁵, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho opcionalmente contiene hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; o

45 de forma alternativa, un ejemplo de R⁶ unido a un átomo de nitrógeno de R⁵ y un ejemplo de R⁶ unido a un átomo de carbono o azufre del mismo R⁵, junto con dicho nitrógeno y dicho átomo de carbono o azufre del mismo R⁵, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho opcionalmente contiene hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S;

50 o, alternativamente, dos grupos J^D unidos a dos átomos del anillo D vecinos, tomados juntos con dichos dos átomos del anillo D vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros dando por resultado un anillo D condensado en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; y en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de halógeno, -OH, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -O(alquilo C₁₋₄), -O(haloalquilo C₁₋₄) u oxo;

R^C se selecciona de halo, -CN, alquilo C₁₋₆ o un anillo C;

55 anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde dicho anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o dicho heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros contienen entre 1 y 4 heteroátomos

seleccionados de N, O o S; y en donde dicho fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de J^C;

5 cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, un grupo alifático C₁₋₆, -OR^H, -SR^H, -N(R^H)₂, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde dicho anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S; en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho y cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷; o alternatively, dos grupos J^C unidos a dos átomos de anillo C vecinos, tomados juntos con dichos dos átomos de anillo C vecinos, forman un heterociclo de 5 a 7 miembros que dan por resultado un anillo C condensado; en donde dicho heterociclo de 5 a 7 miembros contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

15 cada R^H se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆, un anillo cicloalifático C₃₋₈ o un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho contiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S; y en donde cada grupo alifático C₁₋₆ dicho, cada anillo cicloalifático C₃₋₈ dicho, cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho, está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de R⁷;

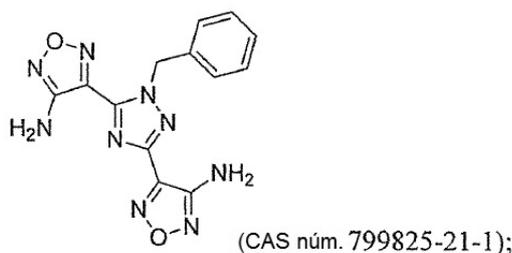
20 de forma alternativa, dos ejemplos de R^H unidos al mismo átomo de nitrógeno de J^C, junto con dicho átomo de nitrógeno de J^C, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N, O o S, y en donde cada anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho está opcionalmente e independientemente sustituido por hasta 3 ejemplos de R⁷; o

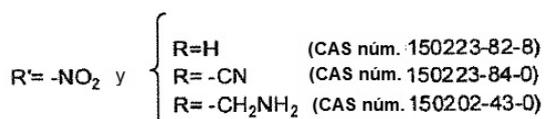
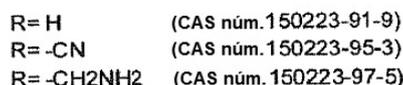
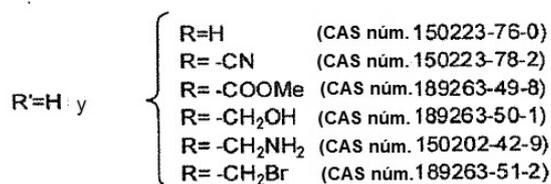
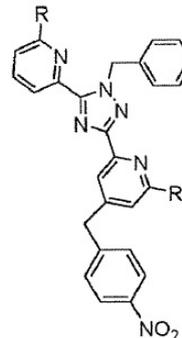
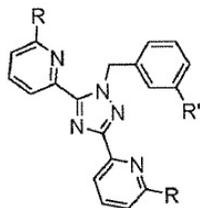
25 cada R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, anillo cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, o un grupo oxo; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

30 cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalquilo C₃₋₈; en donde cada grupo cicloalquilo dicho está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 ejemplos de halógeno;

de forma alternativa, dos ejemplos de R⁸ unidos al mismo átomo de nitrógeno de R⁷, junto con dicho átomo de nitrógeno de R⁷, forman un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros o un anillo heteroarilo de 5 miembros; en donde cada anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros dicho y cada anillo heteroarilo de 5 miembros dicho contiene opcionalmente hasta 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O o S; y

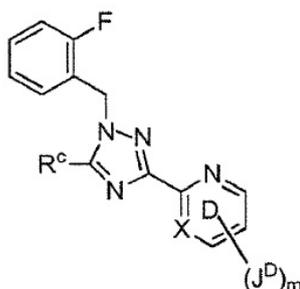
con tal que el compuesto no sea uno de los compuestos representados a continuación:





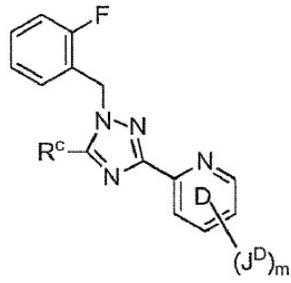
2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es fenilo.
3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es un número entero seleccionado de 1 a 3 y en donde cada J^B se selecciona independientemente de halógeno, un grupo alifático C₁₋₆ o -OR^B.
4. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada J^B se selecciona independientemente de átomos de halógeno, fluoro o cloro.
5. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada J^B es un grupo alifático C₁₋₆, metilo o etilo.
6. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1.
7. El compuesto según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde J^B se selecciona de átomos de halógeno, fluoro o cloro.
8. El compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos un J^B está orto a la unión del conector metileno entre el anillo B y el anillo de triazolilo.
9. El compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1 y el J^B orto a la unión del conector metileno entre el anillo B y el anillo triazolilo es fluoro.
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros, anillo piridilo o pirimidinilo.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X en el anillo D de Fórmula IA es N.
12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde uno de los 4 ejemplos de Y en el anillo D de Fórmula IB se selecciona de N, O o S y los otros 3 ejemplos de Y en el anillo D son átomos de carbono, en donde dichos átomos de carbono están opcionalmente sustituidos.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0, o m es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3 y cada J^D se selecciona independientemente de halógeno, fluoro, cloro, un grupo alifático C_{1-6} , metilo, etilo, propilo, ciclobutilo, ciclopropilo o isopropilo, $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$, $-SR^D$, $-OR^D$ o un anillo cicloalifático C_{3-8} , sustituido opcionalmente con hasta 3 ejemplos de R^5 .
14. El compuesto según la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada J^D se selecciona independientemente de $-N(R^D)_2$, $-N(R^D)C(O)R^D$, $-N(R^D)C(O)OR^D$, $-SO_2R^D$, $-SO_2N(R^D)_2$, $-N(R^D)SO_2R^D$ o $-OR^D$.
15. El compuesto según la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^D se selecciona independientemente de un alquilo C_{1-4} , metilo, etilo, propilo o isopropilo o hidrógeno y cada R^D se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , metilo, etilo, propilo o isopropilo.
16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^C es $-CN$, halo, alquilo C_{1-6} , metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo.
17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^C es un anillo C, en donde el anillo C es un anillo fenilo, un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, tienilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, triazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros; en donde cada uno del anillo fenilo, anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclo monocíclico de 4 a 10 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido con hasta 3 o 2 ejemplos de J^C .
18. El compuesto según la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada J^C se selecciona independientemente de halógeno, grupo alifático C_{1-6} , metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-CN$, $-NH_2$, $-O$ (alifático C_{1-6}) o metoxi.
19. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. El compuesto según la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IIA:

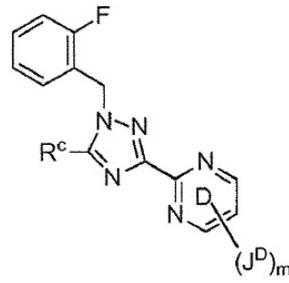


Fórmula IIA

21. El compuesto según la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula III o Fórmula IV:

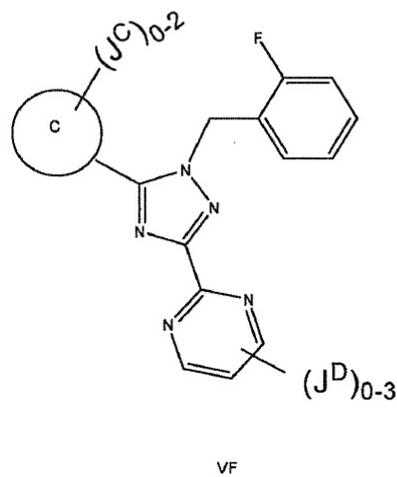
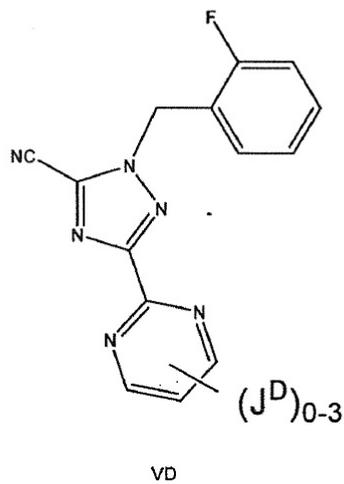
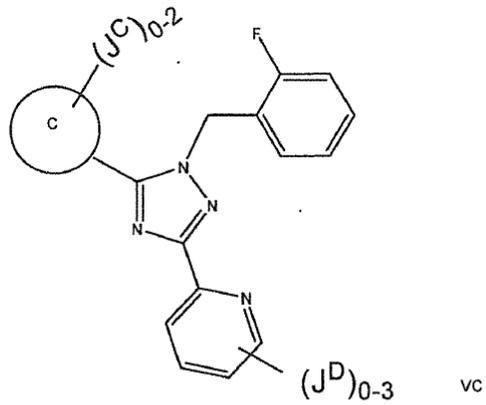
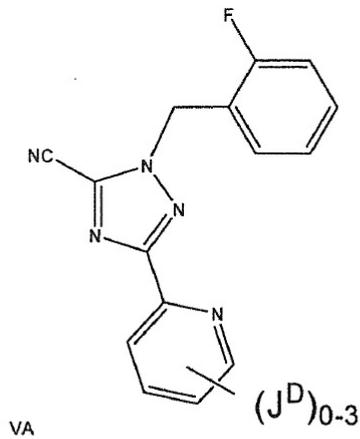


Fórmula III



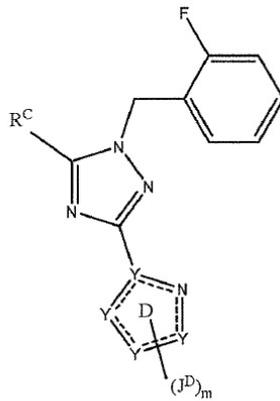
Fórmula IV

22. El compuesto según la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una de las Fórmulas VA, VC, VD y VF:



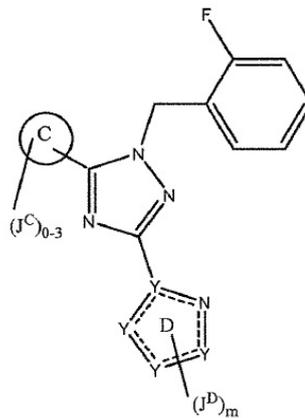
5 23. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto según la reivindicación 23 que tiene la Fórmula IIB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula II B

25. El compuesto según la reivindicación 24 que tiene la Fórmula VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

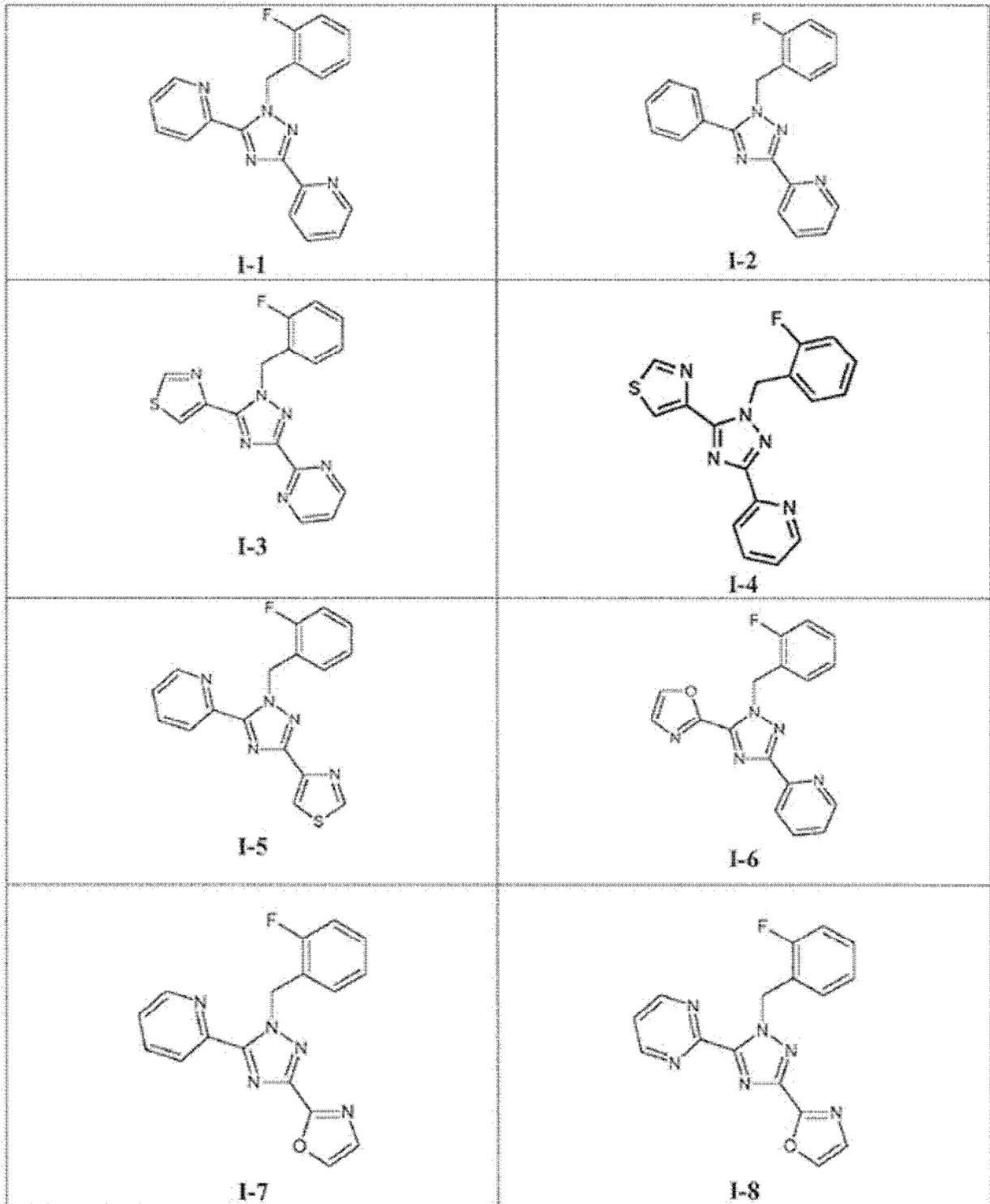


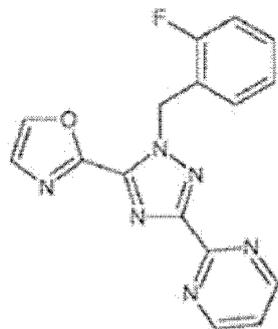
Fórmula VII

5 en donde el símbolo de la letra C circundada representa el anillo C.

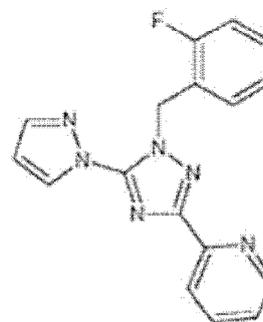
26. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, seleccionado de la Tabla Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

Tabla 1b

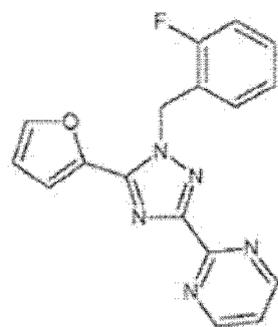




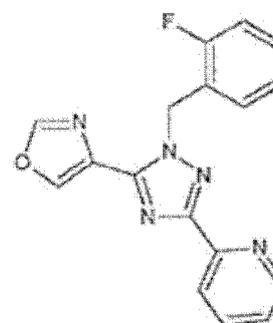
I-9



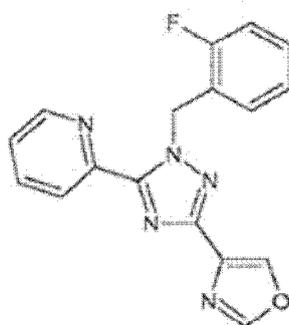
I-10



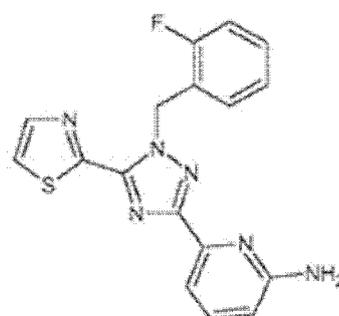
I-11



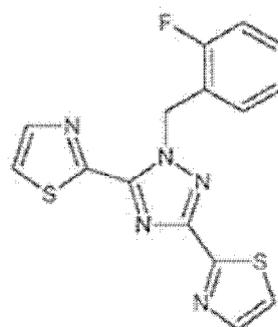
I-12



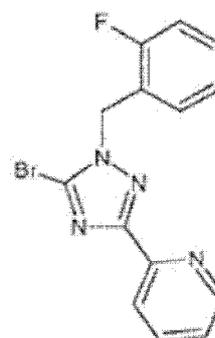
I-13



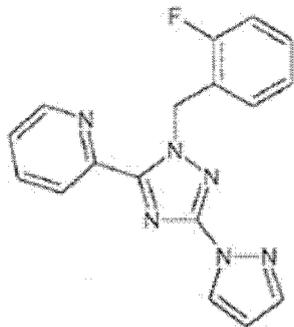
I-14



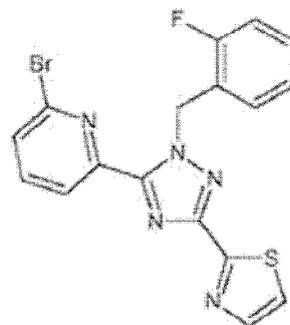
I-15



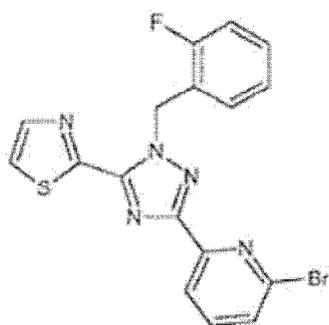
I-16



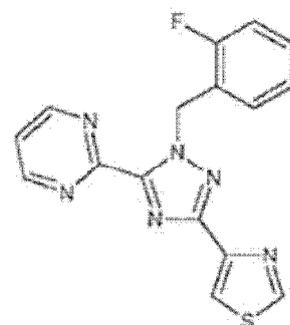
I-17



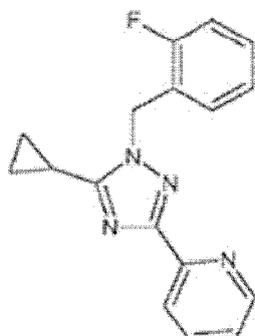
I-18



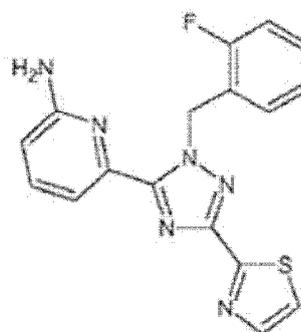
I-19



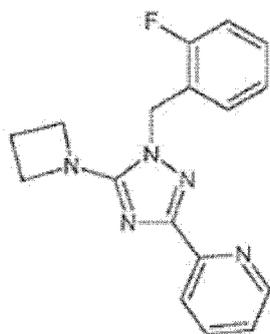
I-20



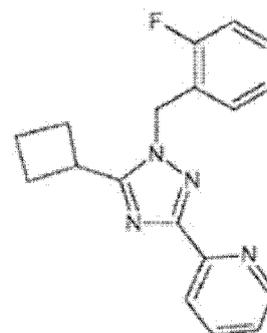
I-21



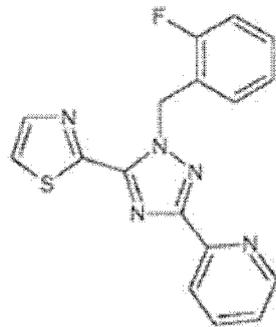
I-22



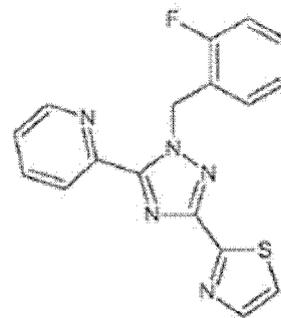
I-23



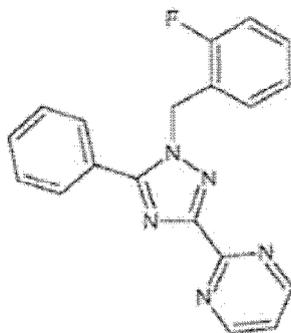
I-24



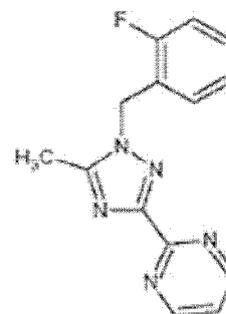
I-25



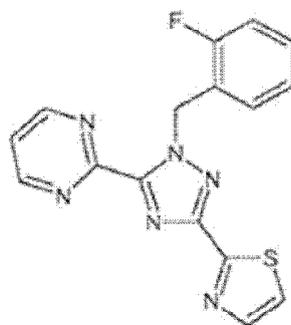
I-26



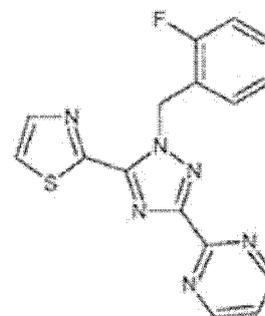
I-27



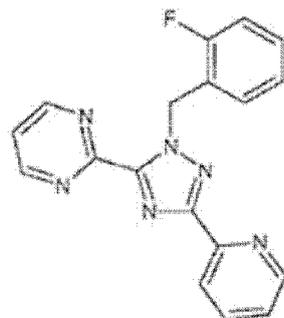
I-28



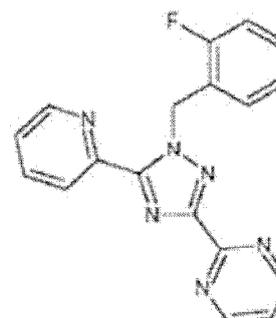
I-29



I-30



I-31



I-32

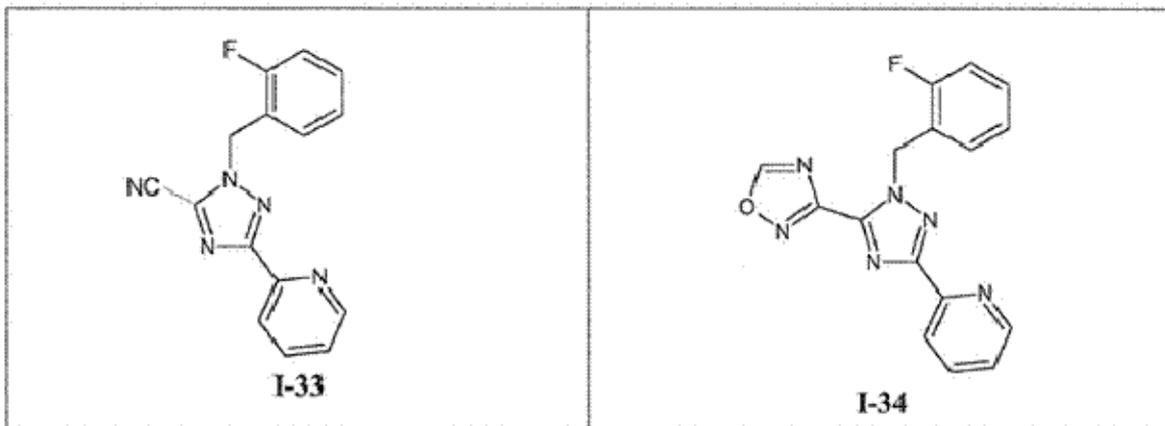
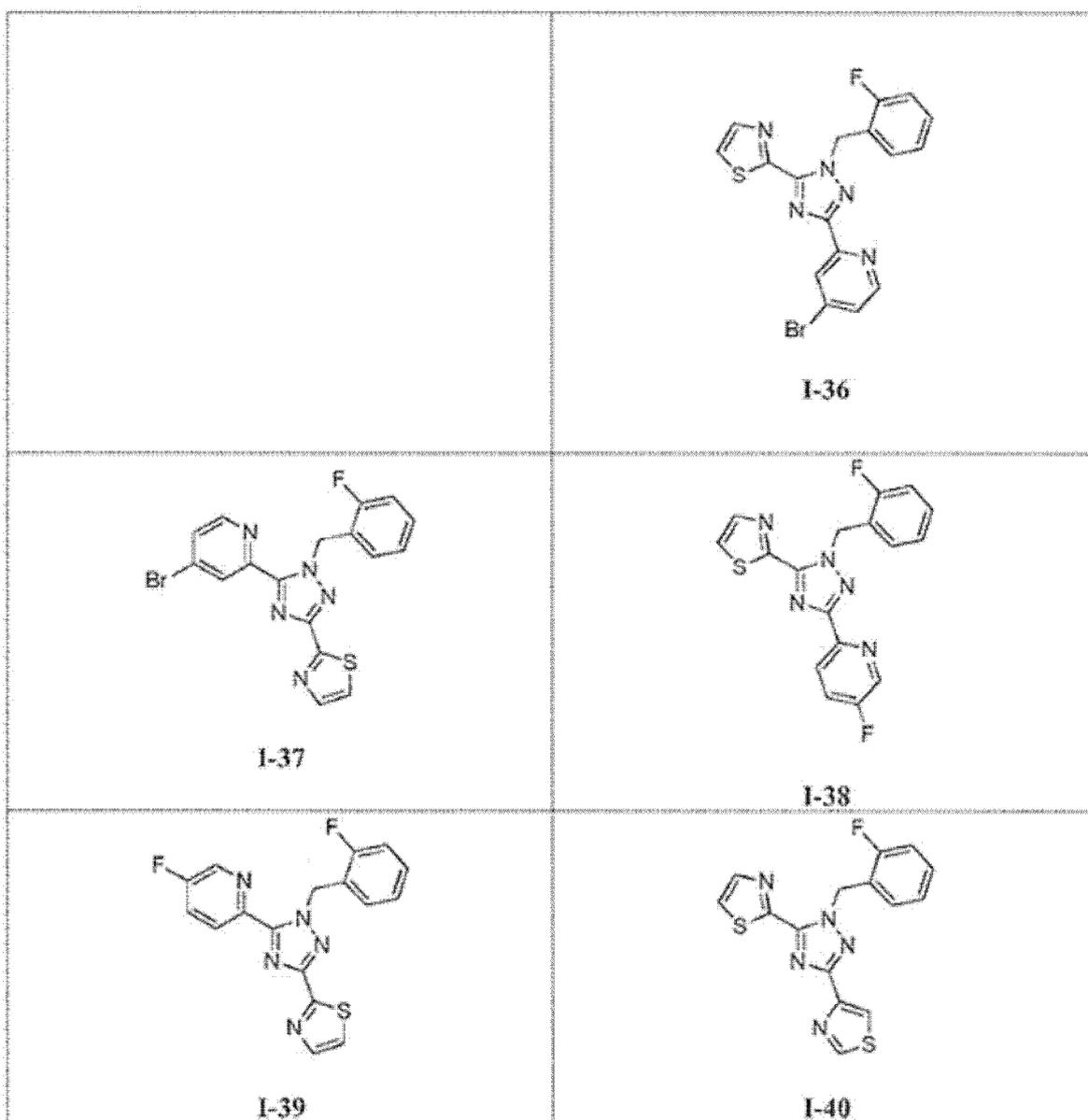
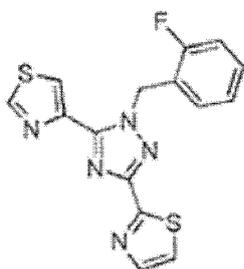
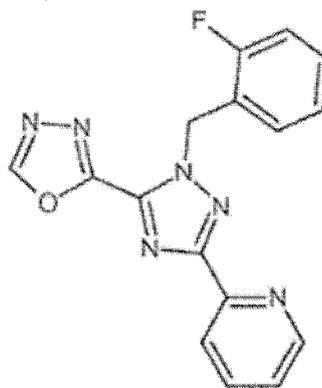


Tabla 1b

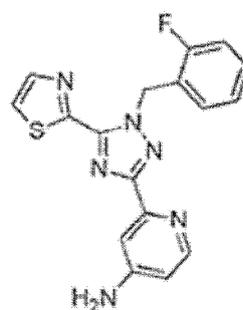




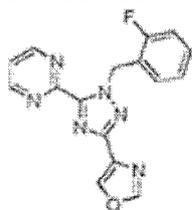
I-41



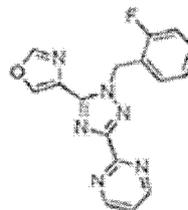
I-42



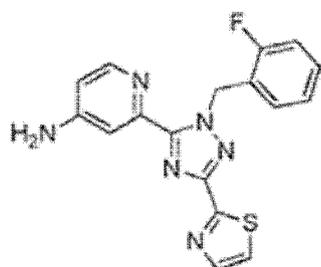
I-44



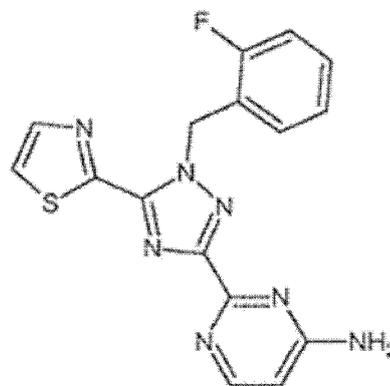
I-45



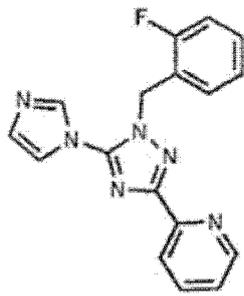
I-46



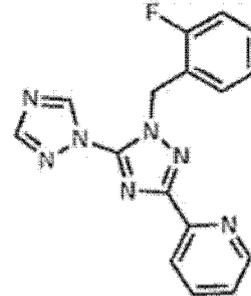
I-47



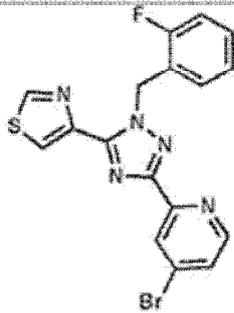
I-48



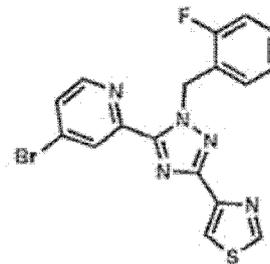
I-49



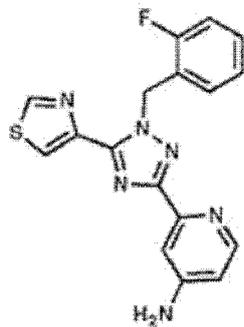
I-50



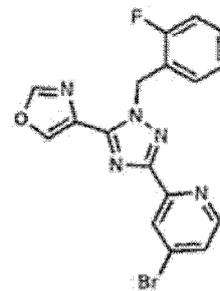
I-51



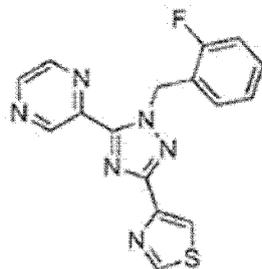
I-52



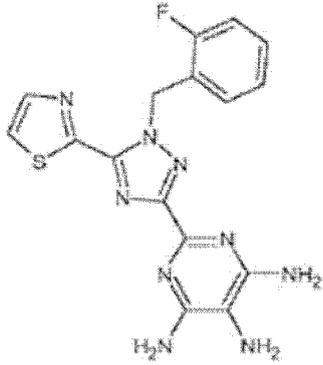
I-53



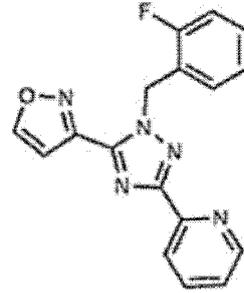
I-54



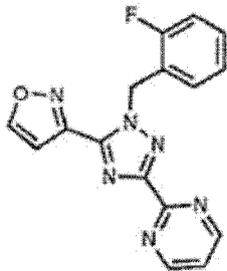
I-55



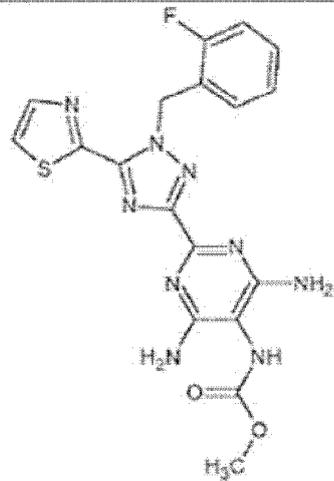
I-57



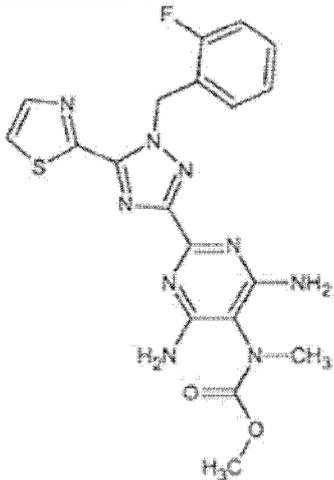
I-58



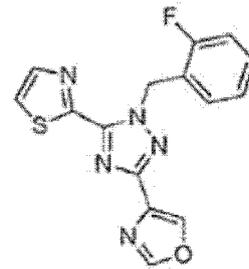
I-59



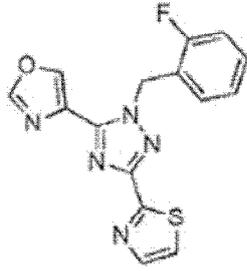
I-60



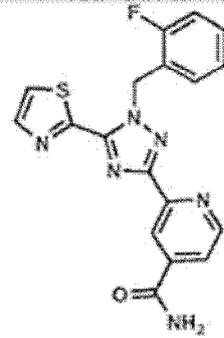
I-61



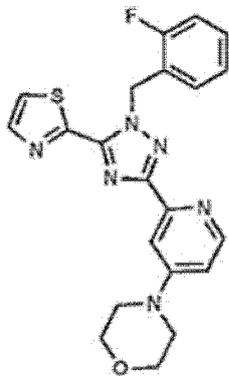
I-62



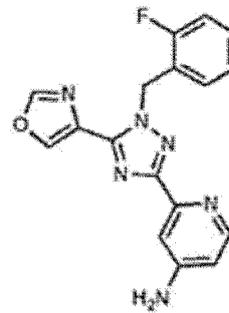
I-63



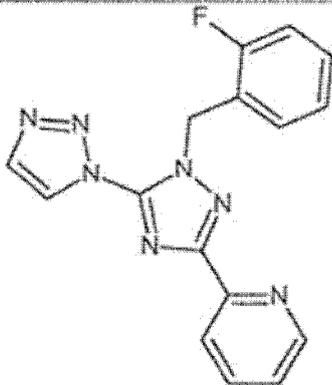
I-64



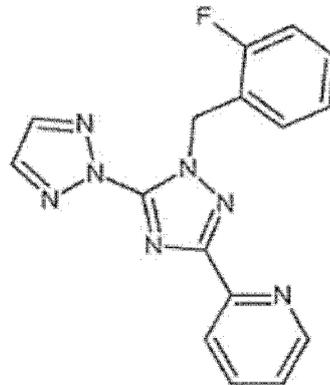
I-65



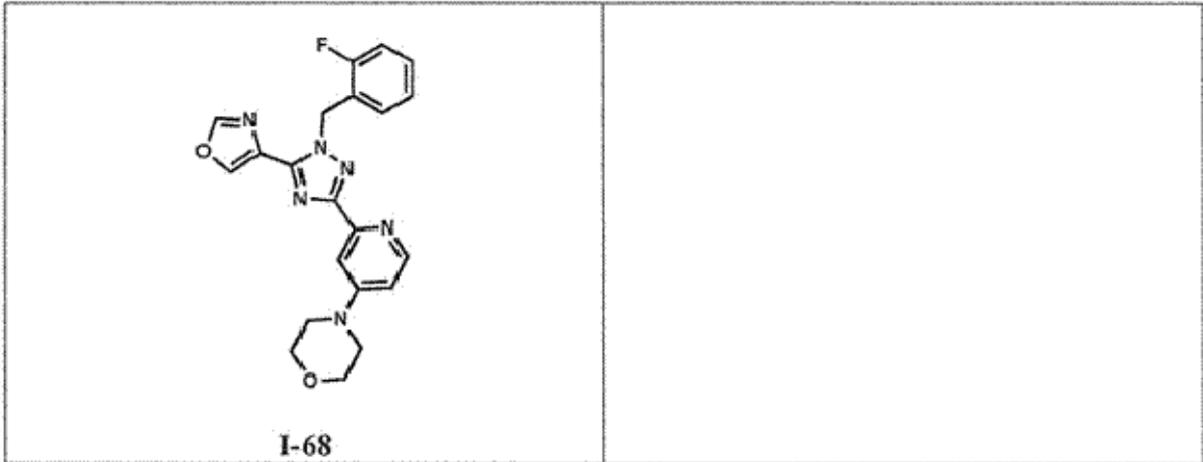
I-66



I-67A



I-67B



27. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.