

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 251**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 235/30 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 263/48 (2006.01)

C07D 263/58 (2006.01)

C07D 277/80 (2006.01)

C07D 285/08 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2016** **PCT/IB2016/055674**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.03.2017** **WO17051353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2016** **E 16774992 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020** **EP 3353167**

54 Título: **Moduladores de la indolamina 2,3-dioxigenasa**

30 Prioridad:

24.09.2015 US 201562222880 P

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

26.03.2021

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CHONG, PEK YOKE;
DE LA ROSA, MARTHA;
DICKSON, HAMILTON;
KAZMIERSKI, WIESLAW MIECZYSLAW;
SAMANO, VICENTE y
TAI, VINCENT WING-FAI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 814 251 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

Moduladores de la indolamina 2,3-dioxigenasa

Campo de la invención

- 5 Se divulgan compuestos, procedimientos y composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento del VIH; que incluyen la prevención de la progresión del SIDA y la inmunosupresión general, mediante la administración de ciertos compuestos de indolamina 2,3-dioxigenasa en cantidades terapéuticamente efectivas. También se divulgan procedimientos para preparar tales compuestos y procedimientos para el uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) conduce a la contracción de la enfermedad por inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de casos de VIH sigue aumentando y actualmente más de veinticinco millones de personas en todo el mundo padecen el virus. Actualmente, la supresión a largo plazo de la replicación viral con fármacos antirretrovirales es la única opción para tratar la infección por VIH-1. De hecho, la U.S. Food and Drug Administration ha aprobado veinticinco fármacos en seis clases de inhibidores diferentes, que se ha demostrado que
15 aumentan en gran medida la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Sin embargo, aún se requieren terapias adicionales debido a una serie de problemas que incluyen, pero no se limitan a interacciones fármaco-fármaco no deseables; interacciones fármaco-alimentos; incumplimiento de la terapia; resistencia a los fármacos debido a la mutación de la enzima diana; e inflamación relacionada con el daño inmunológico causado por la infección por VIH.

- 20 Actualmente, casi todos los pacientes VIH positivos son tratados con regímenes terapéuticos de combinaciones de fármacos antirretrovirales denominados terapia antirretroviral de gran actividad ("HAART"). Sin embargo, las terapias HAART son a menudo complejas porque una combinación de diferentes fármacos debe administrarse diariamente al paciente para evitar la rápida aparición de variantes del VIH-1 resistentes a los fármacos. A pesar del impacto positivo de HAART en la supervivencia del paciente, la resistencia a los fármacos todavía puede ocurrir y la supervivencia y la calidad de vida no se normalizan en comparación con las personas no infectadas.¹ De hecho, la incidencia de varias
25 morbilidades y mortalidad no relacionadas con el SIDA, tal como las enfermedades cardiovasculares, la fragilidad y el deterioro neurocognitivo aumentan en sujetos infectados por el VIH con supresión de HAART.² Esta mayor incidencia de morbilidad/mortalidad no relacionada con el SIDA ocurre en el contexto de, y es potencialmente causada por, una inflamación sistémica elevada relacionada con el daño inmunológico causado por infección por VIH.^{3,4,5}

- 30 Por lo tanto, el tratamiento exitoso sostenido de la población de pacientes infectados por el VIH-1 con fármacos requerirá por lo tanto el desarrollo continuo de fármacos nuevos y mejorados con nuevos objetivos y mecanismos de acción, incluidos los antirretrovirales y/o intervenciones destinadas a restaurar el sistema inmunológico y disminuir la inflamación sistémica.

- 35 IDO es una dioxigenasa que contiene hemo-extrahepática monomérica de 45 kDa la cual cataliza la reacción oxidativa de escisión del anillo pirrol de L-Trp a N-formilquinurenina utilizando oxígeno molecular o especies de oxígeno reactivo a través de tres mecanismos de reacción propuestos.⁶ IDO es una enzima que es la etapa limitante de la tasa en la ruta quinurenina del catabolismo del triptófano. IDO cataliza la dioxidación del anillo indol de triptófano (Trp), produciendo N-formil-linurenina (NFK), que luego es metabolizada por otras enzimas en varios metabolitos corriente abajo tal como quinurenina (Kyn) y 3-hidroxi-antranilato (HAA). La depleción de Trp y la acumulación de Kyn y HAA tienen actividad inmunomoduladora, típicamente ejemplificada por disminución de la activación y proliferación de
40 células T, enriquecimiento de células T CD4+ reguladoras y depleción de células T CD4+ productoras de IL-17. Por lo tanto, la actividad IDO tiene un impacto inmunosupresor general.

- IDO se expresa en respuesta a la inflamación y se considera un contrapeso importante para prevenir el daño del tejido colateral durante una inflamación prolongada. La expresión y actividad de IDO se elevan durante infecciones virales crónicas tales como el VIH y el VHC, infecciones bacterianas crónicas, así como afecciones agudas tales como la sepsis. El desplazamiento mediado por IDO de la diferenciación de Th17 a Treg de las células T colaboradoras probablemente juega un papel en la disfunción inmunológica intestinal durante la infección por VIH, probablemente relacionado con la inflamación sistémica elevada observada y la mayor incidencia de morbilidad/mortalidad no relacionada con el SIDA. Además, la actividad de IDO probablemente también juega un papel en la persistencia de patógenos y cáncer, y la inhibición de IDO puede mejorar el mecanismo de eliminación, lo que conduce potencialmente
50 a la curación de estas enfermedades crónicas. IDO también puede desempeñar un papel en enfermedades o trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos tales como la depresión al modular la síntesis de serotonina o la producción de neurotoxinas excitadoras tales como la quinurenina. Como tal, la inhibición farmacológica de IDO tiene aplicación en un amplio intervalo de aplicaciones desde neurología, oncología y enfermedades infecciosas.

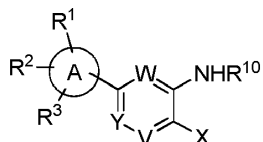
- 55 Por lo tanto, sería un avance en la técnica descubrir inhibidores de IDO que efectúen el equilibrio de las propiedades mencionadas anteriormente como una terapia modificadora de la enfermedad en infecciones crónicas por VIH para disminuir la incidencia de morbilidad/mortalidad no relacionada con el SIDA; y/o una inmunoterapia para potenciar la respuesta inmunitaria al VIH, VHB, VHC y otras infecciones virales crónicas, infecciones bacterianas crónicas, infecciones fúngicas crónicas y tumores; y/o para el tratamiento de la depresión u otros trastornos

neurológicos/neuropsiquiátricos. El documento WO2014/150677 divulga compuestos que modulan o inhiben la actividad enzimática de la indolamina 2,3 dioxigenasa. El documento US2014/0128391 divulga compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad de HDAC. El documento EP2583962A2 divulga derivados de tiourea y urea con actividad inhibidora del VIH. El documento WO2013/134562 divulga compuestos de triazolona útiles en el tratamiento de diversos cánceres.

Sumario de la invención

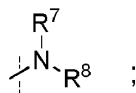
De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

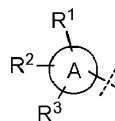
X es



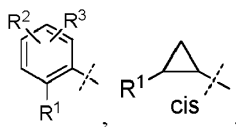
W es CR⁴;

Y es CR⁵;

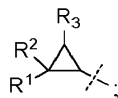
V es CR⁶;



se selecciona de un grupo que consiste en las siguientes estructuras:



y



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, y -CONHSO₂R¹²;

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -Cl, -F, y -OCH₃;

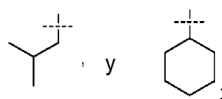
R³ es -H;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -H y -F;

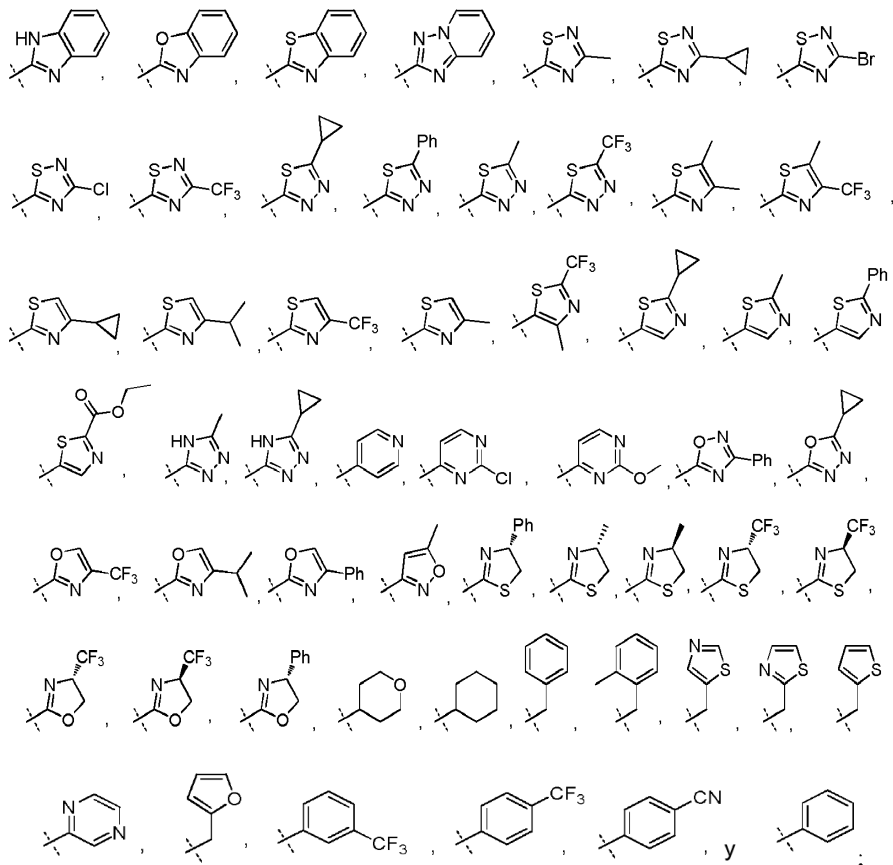
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H y -F;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H, -F, y -Cl;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



5

10

R¹¹ es -CH₃;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CF₃, y -C(CF₃)₃.

Descripción detallada de realizaciones representativas

15

A lo largo de esta solicitud, se hacen referencias a diversas realizaciones relacionadas con compuestos, composiciones y procedimientos. Las diversas realizaciones descritas están destinadas a proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, se debe señalar que las descripciones de diversas realizaciones proporcionadas en este documento pueden tener un ámbito superpuesto. Las realizaciones discutidas aquí son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

20

Debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el ámbito de la presente invención. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados.

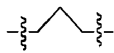
25

Como se usa en este documento, a menos que se especifique otra cosa, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. "alquilo (C_x-C_y)" se refiere a grupos alquilo que tienen de x a y átomos de carbono. El término "alquilo" incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)CH₂CH₂CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

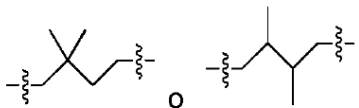
30

"Alquilenos" o "alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilenos (C_u-C_v)" se refiere a grupos alquilenos

que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquileo incluyen grupos hidrocarbilo de cadena lineal y ramificada. Por ejemplo, "alquileo (C_1-C_6)" incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, dimetiletileno, pentileno, etc. Como tal, el término "propileno" podría ejemplificarse mediante la siguiente estructura:



- 5 Asimismo, el término "dimetilbutileno" podría ejemplificarse, por ejemplo, por cualquiera de las siguientes estructuras:



Además, el término "alquileo (C_1-C_6)" pretende incluir grupos hidrocarbilo de cadena ramificada como ciclopropilmetileno, que podrían ejemplificarse mediante la siguiente estructura:



- 10 "Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y en algunas realizaciones de 2 a 6 átomos de carbono o 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación de vinilo ($>C=C<$). Por ejemplo, alqueno (C_x-C_y) se refiere a grupos alqueno que tienen de x a y átomos de carbono y se pretende que incluya, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo y similares.

- 15 "Alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o un radical hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un triple enlace. El término "alquino" también incluye aquellos grupos hidrocarbilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. Por ejemplo, se entiende que alquino (C_2-C_6) incluye etinilo, propinilo y similares.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo en el que alquilo se define aquí. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.

- 20 "Acilo" se refiere a los grupos $HC(O)-$, $alquil-C(O)-$, $alqueno-C(O)-$, $alquino-C(O)-$, $cicloalquil-C(O)-$, $aril-C(O)-$, $heteroaril-C(O)-$ y $heterocíclico-C(O)-$. Acilo incluye el grupo "acetilo" $CH_3C(O)-$.

"Acilamino" se refiere a los grupos $-NR^{20}C(O)$ alquilo, $-NR^{20}C(O)cicloalquilo$, $-NR^{20}C(O)alqueno$, $-NR^{20}C(O)alquino$, $-NR^{20}C(O)arilo$, $-NR^{20}C(O)heteroarilo$, y $-NR^{20}C(O)heterocíclico$, en el que R^{20} es hidrógeno o alquilo.

"Aciloxi" se refiere a los grupos $alquil-C(O)O-$, $alqueno-C(O)O-$, $alquino-C(O)O-$, $aril-C(O)O-$, $cicloalquil-C(O)O-$, $heteroaril-C(O)O-$ y $heterocíclico-C(O)O-$.

- 25 "Amino" se refiere al grupo $-NR^{21}R^{22}$, donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -alqueno, $-SO_2$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -arilo, $-SO_2$ -heteroarilo y $-SO_2$ -heterocíclico, y en el que R^{21} y R^{22} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico. Cuando R^{21} es hidrógeno y R^{22} es alquilo, el grupo amino se denomina a veces en el presente documento alquilamino. Cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, el grupo amino se denomina a veces en el presente documento dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, se quiere decir que R^{21} o R^{22} es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, se quiere decir que ni R^{21} ni R^{22} son hidrógeno.

"Hidroxiamino" se refiere al grupo $-NHOH$.

"Alcoxiamino" se refiere al grupo $-NHO$ -alquilo en el que alquilo se define aquí.

- 35 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo $-C(O)NR^{26}R^{27}$ donde R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi, amino y acilamino, y donde R^{26} y R^{27} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido al mismo para formar un grupo heterocíclico.

- 40 "Arilo" se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos de anillo y que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para sistemas de anillos múltiples, incluidos los sistemas de anillos condensados, puenteados y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos de anillo, el término "Arilo" o "Ar" se aplica cuando el punto de unión es un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8

tetrahidronaftalen-2-ilo es un grupo arilo ya que su punto de unión está en la posición 2 del anillo de fenilo aromático).

"AUC" se refiere al área bajo el gráfico de la concentración plasmática del fármaco (no el logaritmo de la concentración) frente al tiempo después de la administración del fármaco.

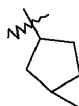
"EC₅₀" se refiere a la concentración de un fármaco que da la mitad de la respuesta máxima.

5 "IC₅₀" se refiere a la concentración inhibidora media máxima de un fármaco. A veces, también se convierte a la escala pIC₅₀ (-log IC₅₀), en la que los valores más altos indican una potencia exponencialmente mayor.

"Clado" se refiere a una construcción hipotética basada en datos experimentales. Los clados se encuentran usando múltiples (a veces cientos) de rasgos de un número de especies (o especímenes) y analizándolos estadísticamente para encontrar el árbol filogenético más probable para el grupo.

"Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

10 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos en el anillo y que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillo fusionado, puenteado y espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos de anillo, el término "cicloalquilo" se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8,-tetrahidronaftaleno-5-ilo). El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno, tales como ciclohexenilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo que incluyen múltiples sistemas de anillo bicicloalquilo son biciclohexilo, biciclopentilo, biciclooctilo y similares. Dos de tales estructuras de anillo múltiple de bicicloalquilo se ejemplifican y nombran a continuación:



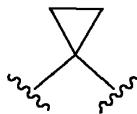
20 biciclohexilo y



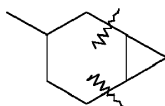
biciclohexilo.

"Cicloalquilo (C_u-C_v)" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen u a v átomos de carbono.

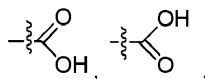
25 "Espiro cicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común en una estructura de anillo cíclico o en un grupo alquileo que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, como se ejemplifica por la siguiente estructura en la que el grupo que se muestra aquí unido a enlaces marcados con líneas onduladas se sustituye con un grupo espiro cicloalquilo:



30 "Cicloalquilo fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo cicloalquilo, como se ejemplifica en la siguiente estructura en la que el grupo cicloalquilo que se muestra aquí contiene enlaces marcados con líneas onduladas que están unidos a átomos de carbono que están sustituidos con un grupo cicloalquilo fusionado:



"Carboxi" o "carboxilo" se refiere de manera intercambiable a los grupos



35

-C(O)O, -COOH, o, -CO₂H, -CO₂.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a la sustitución de un grupo alquilo con 1 a 3 grupos halo (por ejemplo, bifluorometilo o trifluorometilo).

"Haloalcoxi" se refiere a la sustitución de grupos alcoxi con 1 a 5 (por ejemplo, cuando el grupo alcoxi tiene al menos 2 átomos de carbono) o en algunas realizaciones de 1 a 3 grupos halo (por ejemplo, trifluorometoxi).

5 "Ensayo de desplazamiento de proteínas séricas humanas" se refiere a un ensayo de VIH que usa un Informador de luciferasa para determinar el porcentaje de inhibición -pIC₅₀. El ensayo del VIH utiliza un sistema de cocultivo de dos células. En este ensayo, se cocultivan una línea celular infectada J4HxB2 y una línea celular indicadora HOS (delta LTR + luciferasa) en presencia y ausencia del compuesto. El ensayo está diseñado para encontrar inhibidores que eviten la infección de células HOS por la línea celular J4HxB2. El ensayo puede detectar inhibidores de cualquier etapa del ciclo de infección por VIH.

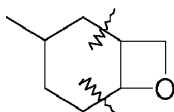
10 "Hidroxii" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados de, por ejemplo, oxígeno, boro, fósforo, silicio, nitrógeno y azufre e incluye un solo anillo (por ejemplo, imidazolilo) y sistemas de anillos múltiples (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo y bencimidazol-6-ilo). Para sistemas de anillos múltiples, incluidos los sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si hay al menos un heteroátomo de anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo). En algunas realizaciones, por ejemplo, el nitrógeno y/o los átomos del anillo de azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar las fracciones N-óxido (N → O), sulfinilo o sulfonilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftilpidilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, dihydroindolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quianazolilo, quinoxalilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, phenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, y ftalimidilo.

"Heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de, por ejemplo, boro, silicio, nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno e incluye sistemas de anillo único y de anillo múltiple que incluyen sistemas de anillo fusionado, puenteado y espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, los términos "heterocíclico", "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se aplican cuando hay al menos un heteroátomo de anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-6-ilo y decahydroquinolin-6-ilo). En una realización, por ejemplo, los átomos de nitrógeno, fósforo y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proporcionar las fracciones N-óxido, óxido de fosfinano, sulfinilo, sulfonilo. Más específicamente, el heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo exclusivo del número de heteroátomos.

Ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piridona, indolizina, isoindol, indol, dihydroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolina, tiomorfolina (también denominada tiamorfolina), piperidina, pirrolidina y tetrahydrofuranilo.

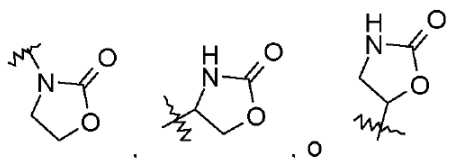
"Heterocíclico fusionado" o "heterociclo fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo cicloalquilo, como se ejemplifica en la siguiente estructura en la que el grupo cicloalquilo que se muestra aquí contiene enlaces marcado con líneas onduladas que están unidas a átomos de carbono que están sustituidos con un grupo heterocíclico fusionado:



"Compuesto", "compuestos", "entidad química" y "entidades químicas" como se usa en este documento se refiere a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas divulgadas en este documento, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas y cualquier forma de los compuestos dentro de las fórmulas genéricas y fórmulas subgenéricas, incluidos los racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o compuestos.

El término "heteroátomo" significa átomos tales como, por ejemplo, boro, silicio, nitrógeno, oxígeno, fósforo o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como $N(O)$ { N^+-O^- }, fósforo y azufre, tales como $S(O)$ y $S(O)_2$, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

- 5 "Oxazolidinona" se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un nitrógeno y un oxígeno como heteroátomos y también contiene dos carbonos y está sustituido en uno de los dos carbonos por un grupo carbonilo como se ejemplifica por cualquiera de las siguientes estructuras, donde los grupos oxazolidinona que se muestran aquí están unidos a una molécula original, que se indica mediante una línea ondulada en el enlace a la molécula original:



- 10 "Oxo" se refiere a un grupo ($=O$).

"Polimorfismo" se refiere a cuando existen dos o más fenotipos claramente diferentes en la misma población de una especie cuando se da la presencia de más de una forma o morfo. Con el fin de ser clasificados como tales, los morfos deben ocupar el mismo hábitat al mismo tiempo y pertenecer a una población panmíctica (una con apareamiento aleatorio).

- 15 La "unión a proteínas" se refiere a la unión de un fármaco a proteínas en el plasma sanguíneo, membranas de tejidos, glóbulos rojos y otros componentes de la sangre.

"Desplazamiento de proteínas" se refiere a determinar un desplazamiento de unión comparando los valores de EC_{50} determinados en ausencia y presencia de suero humano.

- 20 "QVT" se refiere a los aminoácidos en las posiciones 369, 370 y 371, respectivamente, en el fragmento Sp1 de VIH-1 Gag.

"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización de la invención, los compuestos citados dentro, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están enriquecidos enantioméricamente con un enantiómero en el que todos los carbonos quirales mencionados están en una configuración. En general, la referencia a un compuesto o sal enriquecido enantioméricamente pretende indicar que el enantiómero especificado comprenderá más del 50 % en peso del peso total de todos los enantiómeros del compuesto o sal.

- 25 "Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refieren a aquellos compuestos, como se definió anteriormente, que están unidos a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto. En determinadas realizaciones, los disolventes son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a seres humanos en cantidades traza. Los solvatos adecuados incluyen agua.

- 30 "Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido tanto a fracción del anillo $-NH-$ y una fracción del anillo $=N-$ tal como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

- 35 El término "atropisómero" se refiere a un estereoisómero resultante de un eje de asimetría. Esto puede resultar de la rotación restringida alrededor de un enlace simple donde la barrera rotacional es lo suficientemente alta como para permitir la diferenciación de las especies isoméricas hasta e incluyendo el aislamiento completo de las especies enantioméricas o diastereoméricas no interconvertibles estables. Un experto en la técnica reconocerá que al instalar un R^x asimétrico en el núcleo, es posible la formación de atropisómeros. Además, una vez que se instala un segundo centro quiral en una molécula determinada que contiene un atropisómero, los dos elementos quirales tomados juntos pueden crear especies estereoquímicas diastereoméricas y enantioméricas. Dependiendo de la sustitución alrededor del eje Cx , la interconversión entre los atropisómeros puede ser posible o no y puede depender de la temperatura. En algunos casos, los atropisómeros pueden interconvertirse rápidamente a temperatura ambiente y no resolverse bajo condiciones ambientales. Otras situaciones pueden permitir la resolución y el aislamiento, pero la interconversión puede ocurrir durante un período de segundos a horas o incluso días o meses, de tal manera que la pureza óptica se degrada de manera apreciable con el tiempo. Sin embargo, otras especies pueden estar completamente restringidas de la interconversión a temperatura ambiente y/o temperaturas elevadas, de tal manera que la resolución y el aislamiento son posibles y producen especies estables. Cuando se conocieron, los atropisómeros resueltos se nombraron utilizando la nomenclatura helicoidal. Para esta designación, solo se consideran los dos ligandos de mayor
- 40
- 45
- 50

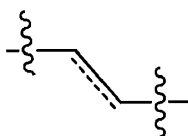
prioridad delante y detrás del eje. Cuando la prioridad de giro del ligando delantero 1 al ligando trasero 1 es en el sentido de las agujas del reloj, la configuración es *P*, si es en el sentido contrario a las agujas del reloj es *M*.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, sólo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Las sales adecuadas incluyen las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*; 2002.

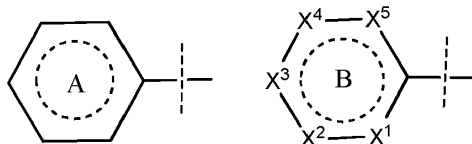
"Paciente" o "sujeto" se refiere a mamíferos e incluye humanos y mamíferos no humanos.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a 1) prevenir que la enfermedad ocurra en un paciente que está predispuesto o que todavía no presenta síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad.

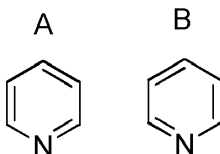
Dondequiera que aparezcan líneas discontinuas adyacentes a enlaces simples indicados por líneas continuas, la línea discontinua representa un doble enlace opcional en esa posición. Del mismo modo, dondequiera que aparezcan círculos punteados dentro de estructuras de anillo indicadas por líneas sólidas o círculos sólidos, los círculos punteados representan de uno a tres dobles enlaces opcionales dispuestos de acuerdo con su valencia adecuada, teniendo en cuenta si el anillo tiene sustituciones opcionales alrededor del anillo, como será conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, la línea discontinua en la estructura a continuación podría indicar un enlace doble en esa posición o un enlace sencillo en esa posición:



De manera similar, el anillo A a continuación podría ser un anillo de ciclohexilo sin dobles enlaces o también podría ser un anillo de fenilo que tenga tres enlaces dobles dispuestos en cualquier posición que aún represente la valencia adecuada para un anillo de fenilo. Asimismo, en el anillo B a continuación, cualquiera de X^1 - X^5 podría seleccionarse de: C, CH o CH_2 , N o NH, y el círculo punteado significa que el anillo B podría ser un anillo de ciclohexilo o fenilo o un heterociclo que contiene N sin dobles enlaces o un anillo heteroarilo que contenga N con uno a tres dobles enlaces dispuestos en cualquier posición que aún represente la valencia adecuada:



Cuando se dibujan compuestos específicos o fórmulas genéricas que tienen anillos aromáticos, tales como anillos de arilo o heteroarilo, entonces alguien con experiencia en la técnica entenderá que la ubicación aromática particular de cualquier doble enlace es una mezcla de posiciones equivalentes incluso si son dibujados en diferentes lugares de un compuesto a otro o de una fórmula a otra. Por ejemplo, en los dos anillos de piridina (A y B) a continuación, los dobles enlaces se dibujan en diferentes ubicaciones, sin embargo, se sabe que tienen la misma estructura y compuesto:



La presente invención incluye compuestos así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, se entiende que la palabra "o" en el contexto de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere bien sea a: 1) un compuesto solo o un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativa), o 2) un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

A menos que se indique otra cosa, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en este documento nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquioxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-. En un término tal como " $-C(R^x)_2$ ", debe entenderse que los dos grupos R^x pueden ser iguales o pueden ser diferentes si R^x se define como que tiene más de una identidad posible. Además, ciertos sustituyentes se dibujan como $-R^xR^y$, donde "-" indica un enlace adyacente a la molécula original y R^y es la porción terminal de la funcionalidad. De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no se pretende incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo,

metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en la técnica.

A lo largo de esta solicitud, se hacen referencias a diversas realizaciones relacionadas con compuestos, composiciones y procedimientos. Las diversas realizaciones descritas están destinadas a proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, se debe señalar que las descripciones de varias realizaciones proporcionadas en este documento pueden tener un alcance superpuesto. Las realizaciones discutidas aquí son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados.

Además, se pretende que los compuestos de la invención sean estables. Como se usa en el presente documento, "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formularse en un agente terapéutico eficaz.

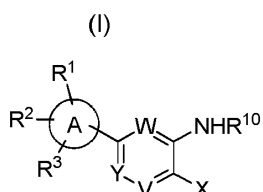
Se aprecia además que ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción ácida o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o ACN.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

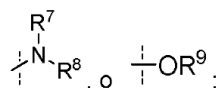
La presente invención también incluye isómeros, o isómeros mixtos, que por definición son moléculas de composiciones atómicas idénticas, pero con diferentes arreglos de enlace de átomos u orientaciones de sus átomos en el espacio, es decir, los isómeros son dos o más sustancias diferentes con la misma fórmula molecular. Se describen los isómeros geométricos cis y trans del compuesto de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Un enlace en un diagrama de estructura representado por una línea ondulada "~~~~" o una línea cruzada "≡" "tiene como objetivo indicar que la estructura representa el isómero cis o trans, o una mezcla del isómero cis y trans en cualquier proporción. La isomería, en el campo de la farmacología clínica y la farmacoterapéutica, puede diferir en su farmacocinética y farmacodinámica, lo que puede proporcionar la introducción de alternativas farmacológicas más seguras y eficaces de los fármacos más nuevos y existentes.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es



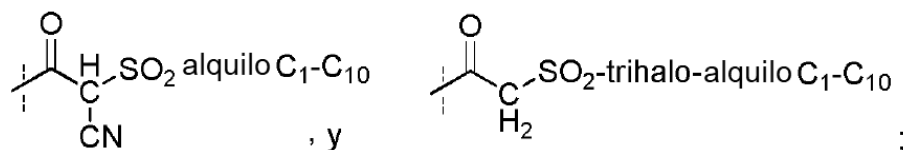
W es CR⁴ o N;

Y es CR⁵ o N;

V es CR⁶ o N;

5 A se selecciona de un grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y cicloalquilo C₃-C₈;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, heteroarilo, heterociclilo, -NHSO₂R¹¹, -CONHSO₂R¹², -CONHCOOR¹³, -SO₂NHCOOR¹⁴, -CONHCOOR¹⁵,



10 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, hidroxilo, halo, -CN, -CF₃, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), -N(alquilo (C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₁₀) y alquinilo (C₂-C₁₀);

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -CN, -OH, halo, alquilo (C₁-C₆), arilo, alcoxi (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquen-dienilo (C₂-C₆), dihidroindenilo y alcanilo (C₁-C₆);

15 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), heteroarilo, heteroarilo bicíclico, alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₃-C₈), (C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₆)-alquilo, arilo, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros-(C₁-C₆)-alquilo, aril-(C₁-C₆)-alquilo, arilsulfonilo, cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, y anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros,

Siempre que solo uno de R⁷ o R⁸ sea H,

20 O R⁷ y R⁸ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo que consiste en un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4 a 10 miembros, y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros,

25 Y cada grupo R⁷ y R⁸ está opcionalmente sustituido, cuando sea posible, con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), halo, arilo, -CN, cicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₆)-alquilo, -H, (C₁-C₆)- heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros sustituido con alquilo, -OR¹⁸ y -CF₃;

30 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -H, arilo, carbociclilo bicíclico, aril-(C₁-C₁₀)-alquilo, alquilo (C₁-C₁₀), heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, alcoxi (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈) y cicloalquenilo (C₅-C₈),

Y R⁹ está opcionalmente sustituido, cuando sea posible, con 1-3 grupos seleccionados de -H, alquilo (C₁-C₆), arilo, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, alquiniloxi (C₂-C₆) alquil₀₋₁ (C₁-C₆), halo, arilo sustituido con halo, oxo, trihalo-alquilo (C₁-C₆) y -OR¹⁷;

35 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en anillo heteroarilo monocíclico y bicíclico, anillo heterocíclico monocíclico y bicíclico, anillo arilo monocíclico y bicíclico, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-Q, donde R¹⁰ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶;

Q se selecciona del grupo que consiste en anillo arilo monocíclico y bicíclico, anillo heterocíclico monocíclico y bicíclico, anillo heteroarilo monocíclico y bicíclico, -O alquilo (C₁-C₆), -CN y cicloalquilo (C₃-C₈);

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀), fenilo, -CF₃, -CF₂CF₃ y -CH₂CF₃;

40 R¹² se selecciona del grupo que consiste en -CF₃, alquilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₈);

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆);

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆);

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₁₀) y alquinilo (C₂-C₁₀);

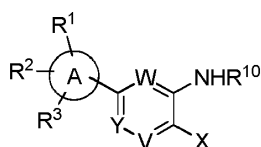
5 R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, anillo arilo, anillo heteroarilo, heterociclo, heterociclo-R¹⁸, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), halo, -CN, -OH, trihaloalquilo, -O alquilo (C₁-C₆) y -CO₂ alquilo (C₁-C₆);

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆);

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), halo y trihaloalquilo.

10 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es



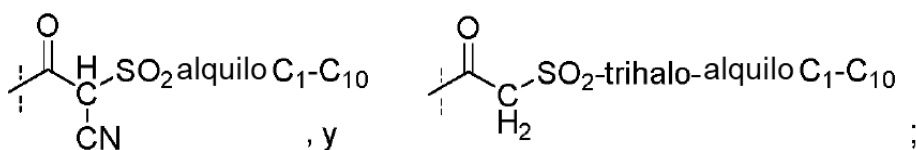
15 W es CR⁴;

Y es CR⁵;

V es CR⁶ o N;

A se selecciona de un grupo que consiste en fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros y cicloalquilo (C₃-C₅);

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, -CONHSO₂R¹²,



R² se selecciona del grupo que consiste en -H, hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

R³ se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -CN, -OH y halo;

25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquen-dienilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈)-(C₁-C₆)-alquilo, aril (C₁-C₆)-alquilo y aril-(C₂-C₆)-alquenilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en arilo, alquilo (C₁-C₁₀), heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈)-(C₁-C₆)-alquilo, cicloalquilarilo (C₃-C₈), alquilarilo (C₁-C₆), arilo (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo (arilo)-(C₁-C₆)-alquilo y alquililoxi (C₂-C₆) arilo (alquil(C₁-C₆)),

30 y R⁹ está opcionalmente sustituido, cuando sea posible, con 1-3 grupos seleccionados de -H, alquilo (C₁-C₆), arilo, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, alquililoxi (C₂-C₆) alquilo₀₋₁ (C₁-C₆), halo, arilo sustituido con halo, oxo, trihalo-alquilo (C₁-C₆) y -OR¹⁷;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo [5,6]-bicíclico, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, un anillo arilo de 6 miembros, cicloalquilo (C₃-C₈), alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₆)-Q, donde R¹⁰ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶;

35

Q se selecciona del grupo que consiste en anillo arilo de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, -O alquilo (C₁-C₆), -CN y (C₃-C₈)cicloalquilo;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀), fenilo, -CF₃, -CF₂CF₃ y -CH₂CF₃;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en -CF₃, alquilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₈);

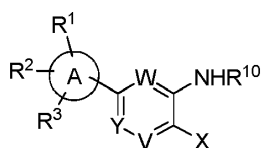
5 R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, anillo arilo, anillo heteroarilo, heterociclo, heterociclo-R¹⁸, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), halo, -CN, -OH, -CF₃, -O alquilo (C₁-C₆) y -CO₂ alquilo (C₁-C₆);

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆);

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), halo y trihaloalquilo.

10 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

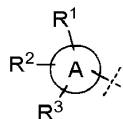
X es



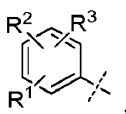
15 W es CR⁴;

Y es CR⁵;

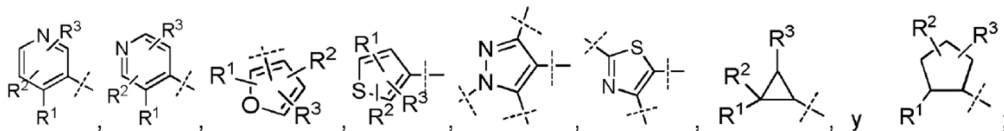
V es CR⁶;



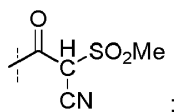
se selecciona de un grupo que consiste en las siguientes estructuras:



20



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, -CONHSO₂R¹², y



R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -Cl, -F, -OCH₃, -OCF₃, -CH₃, y -C₂C₅;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OCH₃, -F, -CH₃, y -C₂C₅;

R⁴ es -H;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H y halo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈), (C₂-C₆)-alqueno-dienilo, cicloalquilo (C₃-C₈)-(C₁-C₆)-alquilo, aril (C₁-C₆)-alquilo y aril-(C₂-C₆)-alqueno;

5 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en arilo, alquilo (C₁-C₁₀), heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈)-(C₁-C₆)-alquilo, cicloalquilarilo (C₃-C₈), alquilarilo (C₁-C₆), arilo (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo(arilo)-(C₁-C₆)-alquilo, alquinoxio (C₂-C₆) arilo (alquilo (C₁-C₆)),

y R⁹ está opcionalmente sustituido, cuando sea posible, con 1-3 grupos seleccionados de -H, alquilo (C₁-C₆), arilo, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, alquinoxio (C₂-C₆) alquil₀₋₁ (C₁-C₆), halo, arilo sustituido con halo, oxo, trihalo- alquilo (C₁-C₆) y -OR¹⁷;

10 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en anillo de bencimidazol, anillo de benzoxazol, anillo de benzotiazol, anillo de triazolopiridina, anillo de tiazol, anillo de oxazol, anillo de tiadiazol, anillo de pirimidina, anillo de piridina, anillo de isoxazol, anillo de triazol, anillo de oxadiazol, tetrahidropirano, anillo de tiazolina, anillo de oxazolina, anillo de ciclohexano, fenilo, pirazina y alquilo (C₁-C₆)-Q, donde R¹⁰ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶;

15 Q se selecciona del grupo que consiste en anillo de fenilo, anillo de tiazol, anillo de tiofeno y anillo de furano;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀) y -CF₃;

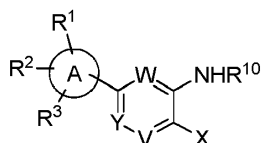
R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈) y -CF₃;

R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, -iPr, -Cl, -Br, -CF₃, -H, -OCH₃, -CH₃, -CN, -CO₂Et y -cPr;

20 R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆).

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

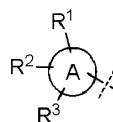
X es



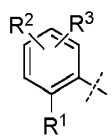
W es CR⁴;

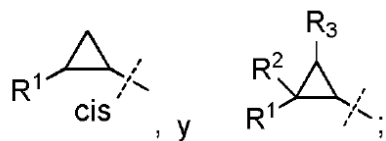
Y es CR⁵;

V es CR⁶;



30 se selecciona de un grupo que consiste en las siguientes estructuras:





R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, y -CONHSO₂R¹²;

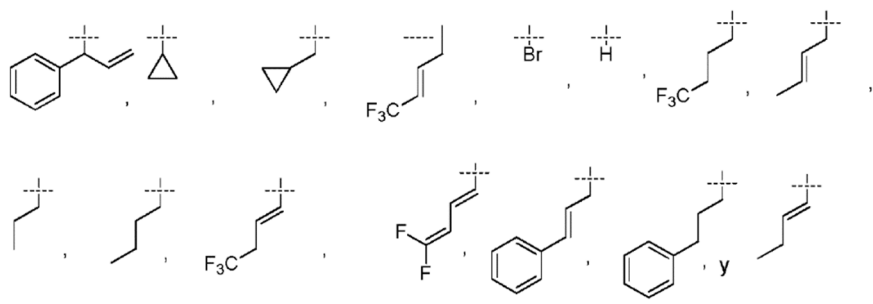
R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -Cl, -F, y -OCH₃;

R³ es -H;

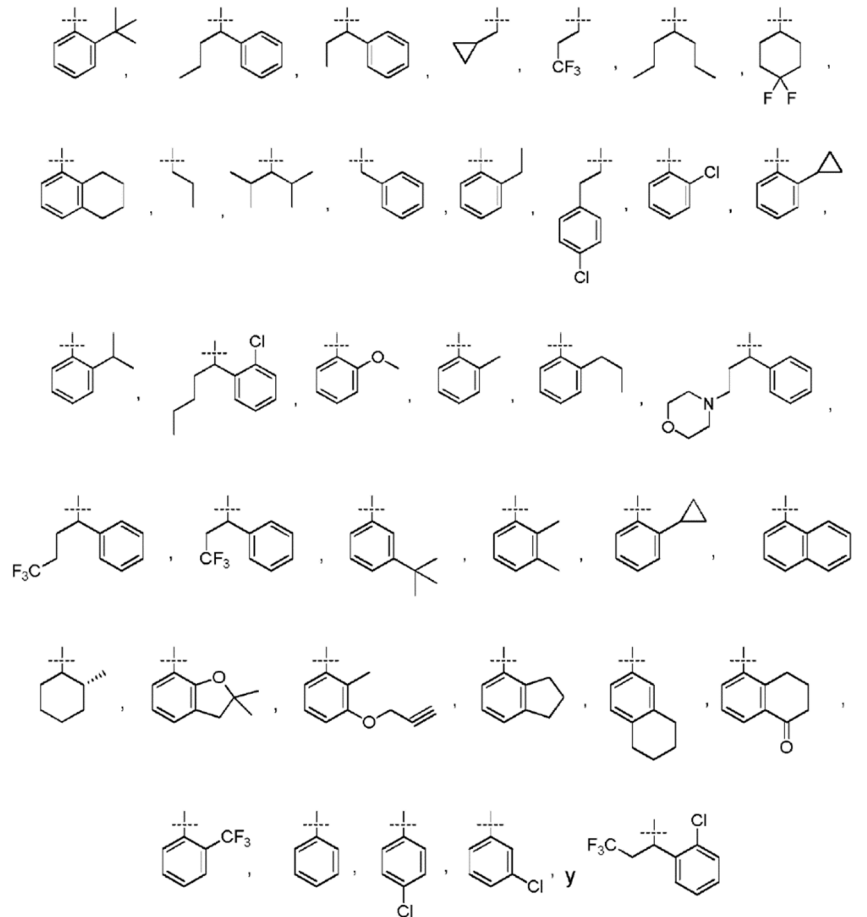
R⁴ es -H;

R⁵ es -H;

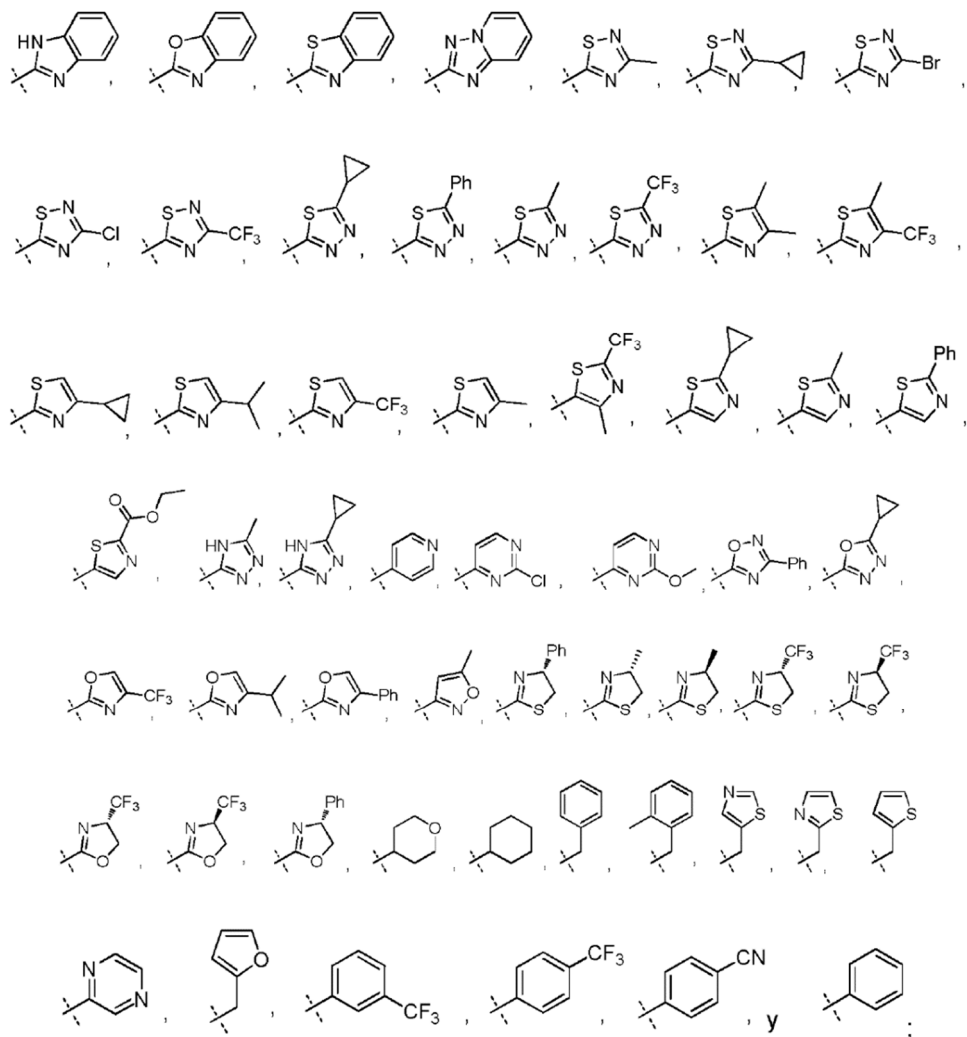
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



R⁹ se selecciona del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en las siguientes estructuras:

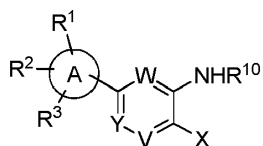


R¹¹ es -Me;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en -Me, -CF₃, y -cC₃H₅.

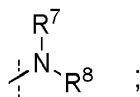
- 5 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es



10

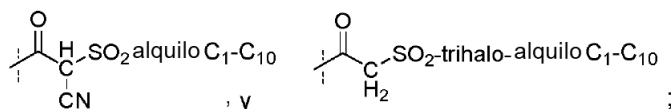
W es CR⁴;

Y es CR⁵;

V es CR⁶ o N;

A se selecciona de un grupo que consiste en fenilo, un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, y cicloalquilo (C₃-C₅);

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, -CONHSO₂R¹², y



R² se selecciona del grupo que consiste en -H, hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

R³ se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

10 R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en -H, halo, -CN, -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y alquenilo (C₂-C₆);

15 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), heteroarilo bicíclico de 7 a 10 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, alquenilo (C₂-C₆), cicloalquenilo (C₃-C₈), (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquilo, arilo, heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros-(C₁-C₆)-alquilo, aril-(C₁-C₆)-alquilo, fenilsufonilo, alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alquil arilo (C₁-C₆) (C₁-C₆)-alquilo, alcoxi (C₁-C₆) aril (C₁-C₆)- alquilo, y alquilfenilo (C₁-C₆)- alquilo (C₁-C₆),

O R⁷ y R⁸ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo que consiste en un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, un heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros y un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros,

20 y cada grupo R⁷ y R⁸ está opcionalmente sustituido, cuando sea posible, con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de -OH, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenilo (C₁-C₆), halo, arilo, -CN, cicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros, heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)- alquilo, -H, heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros sustituido con (C₁-C₆)-alquilo, -OR¹⁸ y -CF₃;

25 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo [5,6]-bicíclico, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, un anillo arilo de 6 miembros, cicloalquilo(C₃-C₆), alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₆)-Q, donde R¹⁰ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶;

Q se selecciona del grupo que consiste en anillo arilo de 5 o 6 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, -O alquilo (C₁-C₆), -CN y cicloalquilo (C₃-C₈);

30 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀), fenilo, -CF₃, -CF₂CF₃ y -CH₂CF₃;

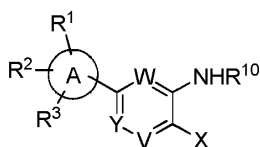
R¹² se selecciona del grupo que consiste en -CF₃, alquilo (C₁-C₁₀) y cicloalquilo (C₃-C₈);

R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, anillo arilo, anillo heteroarilo, heterociclo, heterociclo-R¹⁸, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), halo, -CN, -OH, -CF₃, - O alquilo (C₁-C₆) y -CO₂ alquilo (C₁-C₆);

35 R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo (C₁-C₆), halo y trihaloalquilo.

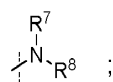
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

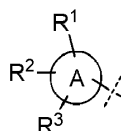
40 X es



W es CR⁴;

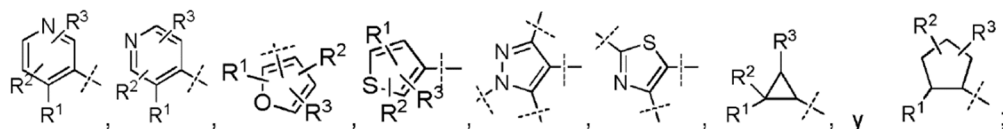
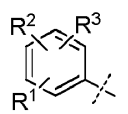
Y es CR⁵;

V es CR⁶;

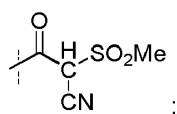


5

se selecciona de un grupo que consiste en las siguientes estructuras:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, -CONHSO₂R¹², y



10

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -Cl, -F, -OCH₃, -OCF₃, -CH₃, y -C₂H₅;

R³ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OCH₃, -F, -CH₃, y -C₂H₅;

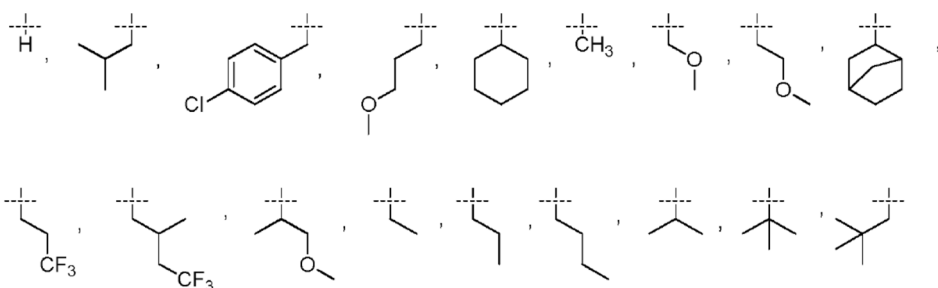
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, y alquilo (C₁-C₆);

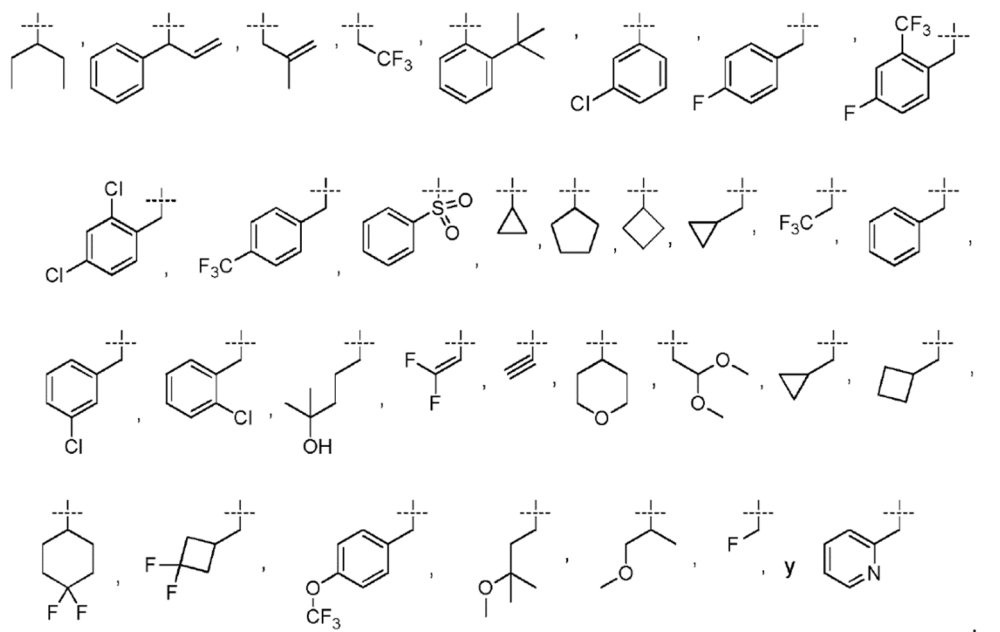
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, y alquilo (C₁-C₆);

15

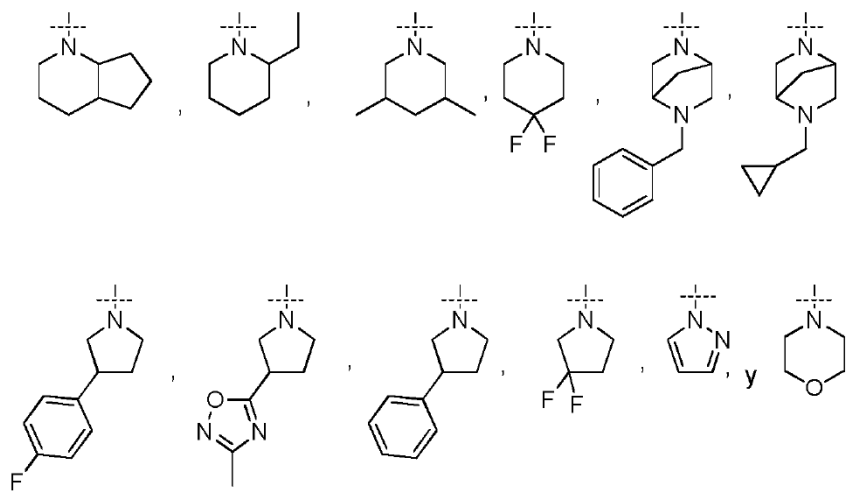
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H y halo;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



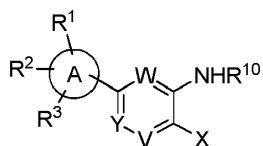


O R⁷ y R⁸ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo seleccionado de las siguientes estructuras:



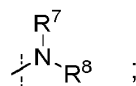
- 5 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en anillo de bencimidazol, anillo de benzoxazol, anillo de benzotiazol, anillo de triazolopiridina, anillo de tiazol, anillo de oxazol, anillo de tiadiazol, anillo de pirimidina, anillo de piridina, anillo de isoxazol, anillo de triazol, anillo de oxadiazol, tetrahidropirano, anillo de tiazolina, anillo de oxazolina, anillo de ciclohexano, fenilo, pirazina y alquilo (C_1-C_6)-Q, donde R^{10} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^{16} ;
- 10 Q se selecciona del grupo que consiste en anillo de fenilo, anillo de tiazol, anillo de tiofeno y anillo de furano;
- R^{11} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_{10}) y $-CF_3$;
- R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_8) y $-CF_3$;
- R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fenilo, $-iPr$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-H$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CN$, $-CO_2Et$ y $-cPr$.
- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

(I)

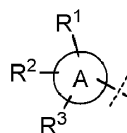


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

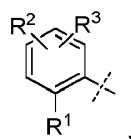
X es



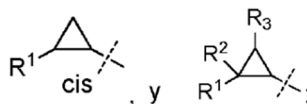
- 5 W es CR⁴;
Y es CR⁵;
V es CR⁶;



se selecciona de un grupo que consiste en las siguientes estructuras:



10



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, y -CONHSO₂R¹²;

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -Cl, -F, y -OCH₃;

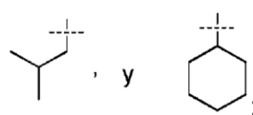
R³ es -H;

- 15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -H y -F;

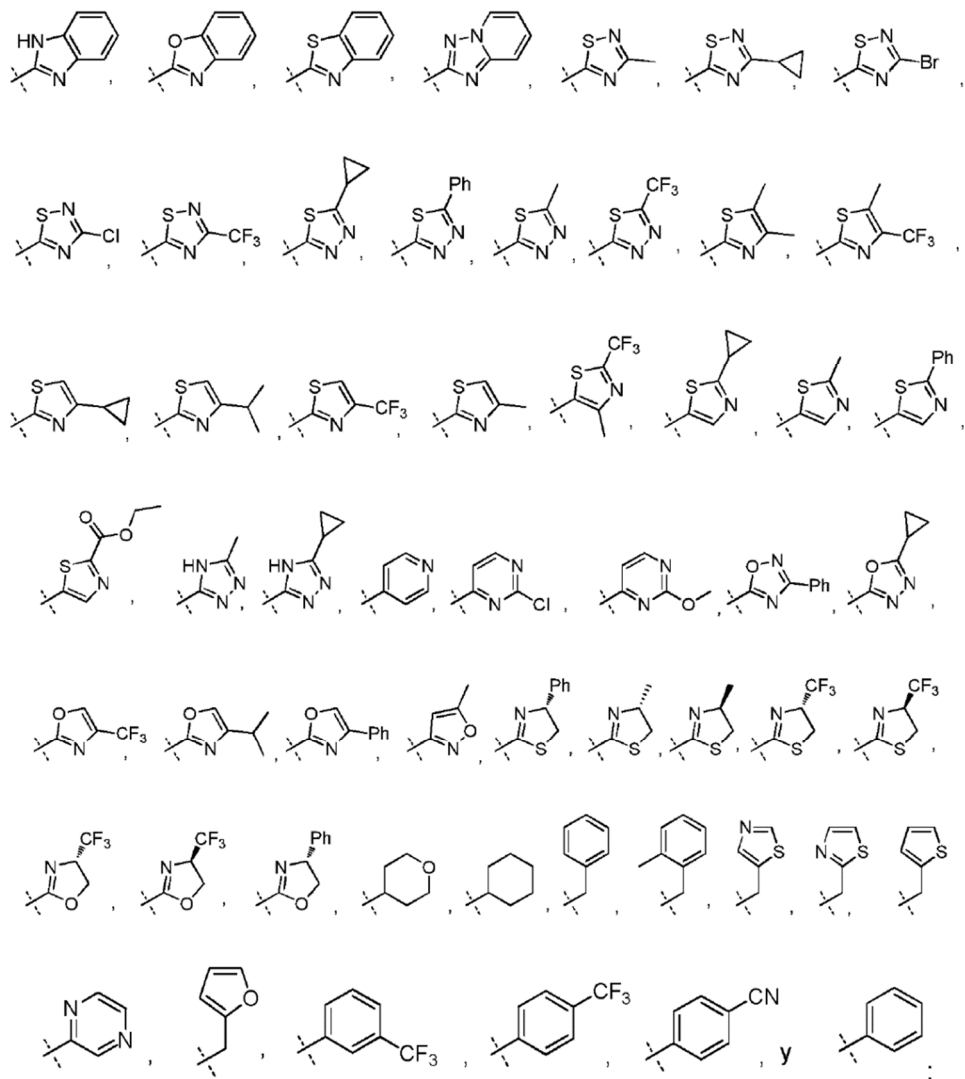
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H y -F;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H, -F, y -Cl;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



- 20 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



R¹¹ es -CH₃;

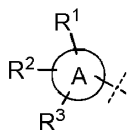
R¹² se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CF₃, y -cC₃H₅.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que A se selecciona de fenil o cicloalquilo (C₃-C₅).

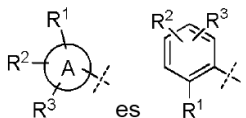
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que A es fenilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que A es cicloalquilo C₃.

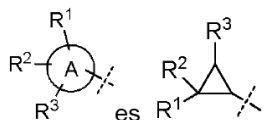
10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que A es



De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que



De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que



- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^1 se selecciona de $-\text{CO}_2\text{H}$ o tetrazol-5-ilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^1 es $-\text{CO}_2\text{H}$

- 10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^1 es tetrazol-5-ilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^2 se selecciona de $-\text{H}$, hidroxilo, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^2 se selecciona de $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_3$, o $-\text{C}_2\text{C}_5$.

- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^2 se selecciona de $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, o $-\text{OCH}_3$.

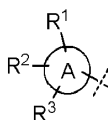
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^2 es $-\text{H}$.

- 20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^3 se selecciona de $-\text{H}$, halo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

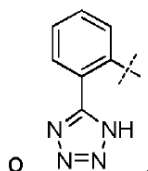
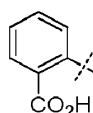
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^3 se selecciona de $-\text{H}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, o $-\text{C}_2\text{C}_5$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^3 es $-\text{H}$.

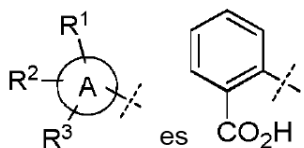
- 25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que



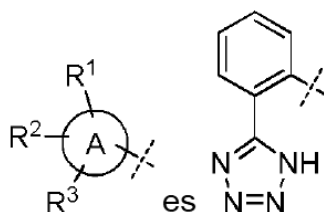
se selecciona de



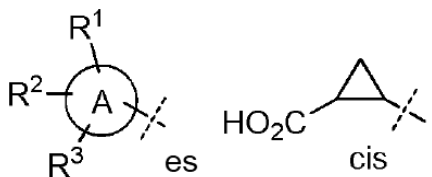
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que



- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que



De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que



- 10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que W es CR^4 .

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^4 se selecciona de $-H$ o halo.

- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^4 se selecciona de $-H$ o $-F$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^4 es $-H$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^4 es $-F$.

- 20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que W es $C-F$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que W es $C-H$.

- 25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que Y es CR^5 .

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^5 se selecciona de $-H$ o halo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^5 se selecciona de $-H$ o $-F$.

- 30 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^5 es $-H$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^5 es -F.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que Y es C-H.

- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que Y es C-F.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que V es CR^6 .

- 10 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^6 se selecciona de -H, alquilo (C_1-C_6), o alquenilo (C_2-C_6).

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^6 se selecciona de -H, $-nC_4H_9$, $-CH_2CHCHCH_3$ o $-CHCHCH_2CH_2CH_3$.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^6 es -H.

- 15 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^6 es $-nC_4H_9$.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^6 es $-CH_2CHCHCH_3$.

- 20 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^6 es $-CHCHCH_2CH_2CH_3$.

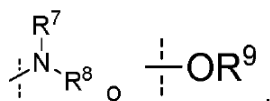
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que V es C-H.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que V es C- nC_4H_9 .

- 25 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que V es C- $CH_2CHCHCH_3$.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que V es C- $CHCHCH_2CH_2CH_3$.

- 30 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que X se selecciona de

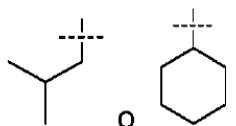


De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que X es

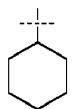


- 35 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de alquilo (C_1-C_6) o cilcoalquilo (C_3-C_8).

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de



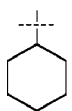
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R⁷ es



- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R⁷ es



De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R⁸ es



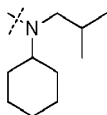
- 10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R⁸ es



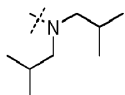
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R⁷ y R⁸ son ambos



- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que X es



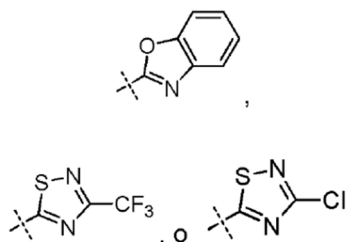
- 20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que X es



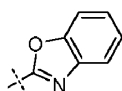
De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que X



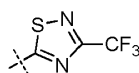
- 25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R¹⁰ se selecciona de



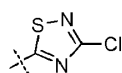
De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R¹⁰ es



- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R¹⁰ es



De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I anterior, en la que R¹⁰ es



- 10 La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 También se proporcionan procedimientos para modular la actividad de la indolamina 2,3-dioxigenasa poniendo en contacto la indolamina 2,3-dioxigenasa con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- También se proporcionan procedimientos para la prevención y/o el tratamiento del VIH; incluyendo la prevención de la progresión del SIDA y la inmunosupresión general en un paciente administrando al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 También se proporcionan procedimientos para el tratamiento del cáncer, infección viral, infección bacteriana, sepsis, degeneración macular, heridas, depresión, un trastorno neurodegenerativo, trauma, cataratas relacionadas con la edad, rechazo de trasplante de órganos, una enfermedad autoinmune, o similares, en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la presente para la producción de un medicamento para uso en terapia.

- 30 Tales compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La invención contempla todos de tales compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas enantioméricamente o diastereoméricamente, que caen dentro del ámbito de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos de tales isómeros, así como sus mezclas, estén incluidos en esta invención.

- 35 Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos y los isómeros d e l pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formado por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los
- 40 enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se logra con frecuencia usando

cromatografía empleando fases estacionarias quirales, opcionalmente en combinación con derivación química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

También se proporciona un compuesto de Fórmula I, en el que el compuesto o la sal del compuesto se usa en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de inmunosupresión en un humano.

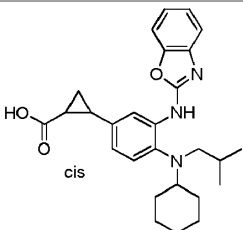
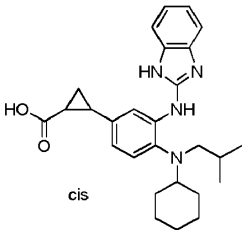
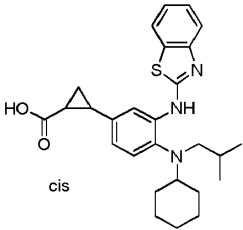
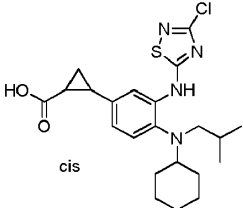
- 5 En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la Fórmula I.

- 10 En una realización, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo es una formulación adaptada para administración parenteral. En otra realización, la formulación es una formulación parenteral de acción prolongada. En una realización adicional, la formulación es una formulación de nanopartículas.

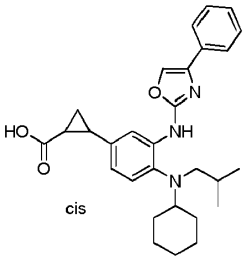
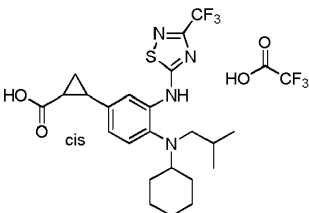
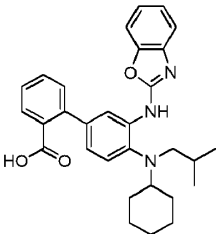
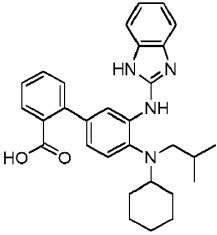
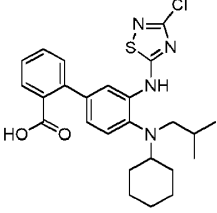
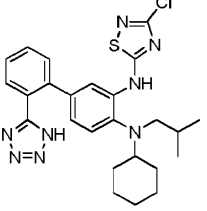
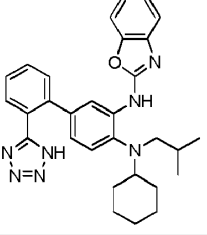
La presente invención está dirigida a compuestos, composiciones y composiciones farmacéuticas que tienen utilidad como novedosos tratamientos para la inmunosupresión. Sin querer estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que los presentes compuestos son capaces de inhibir la enzima que cataliza la reacción oxidativa de escisión del anillo pirrol de L-Trp a N-formilquinurenina utilizando oxígeno molecular o especies de oxígeno reactivo.

- 15 Por lo tanto, también se proporciona un procedimiento para la prevención y/o tratamiento del VIH; incluida la prevención de la progresión del SIDA y la inmunosupresión general.

Tabla 1

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
1		ácido cis-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
2		ácido cis-2-(3-((1 H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
3		ácido cis-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
4		ácido cis-2-(3-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
5		ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((4-feniloxazol-2-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
6		ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético
7		ácido 3'-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
8		ácido 3'-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
9		ácido 3'-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
10		N³-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
11		N³-(benzo[d]oxazol-2-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
12		N ⁴ ,N ⁴ -diisobutil-N ³ -(5-metilisoxazol-3-il)-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
13 (Referencia)		(E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina 2,2,2-trifluoroacetato
14 (Referencia)		N-(5-butil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina
15 (Referencia)		(E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-amina
16 (Referencia)		N-(4-(heptan-4-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina
17		ácido 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
18		N ⁴ -ciclohexil-N ⁴ -isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-N ³ -(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico
19		N³-(1 H-benzo[d]imidazol-2-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1 H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
20		ácido 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
21		N⁴-ciclohexil-N³-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

Los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con los Procedimientos Sintéticos, los Esquemas Generales y los Ejemplos que se describen a continuación. Cualquier producto químico no descrito directamente es preparado fácilmente por un experto en la técnica utilizando materiales de partida disponibles.

En determinadas realizaciones, el compuesto o compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de los compuestos indicados en la Tabla 1. En los casos en que se indica una sal en la Tabla 1, la presente invención también abarca la base libre.

Procedimientos sintéticos

Los procedimientos de síntesis para las entidades químicas proporcionadas emplean materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes procedimientos y procesos generales. Se apreciará que cuando se den condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, los procedimientos de esta invención pueden emplear grupos protectores que eviten que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias allí citadas.

Adicionalmente, las entidades químicas proporcionadas pueden contener uno o más centros quirales y tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del ámbito de esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los

materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.), Bachem (Torrance, California, EE. UU.), Ernc-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE. UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry de March, (John Wiley and Sons, 4a edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se especifique otra cosa, las reacciones aquí descritas tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -78 °C a 200 °C. Además, excepto según se emplee en los Ejemplos o según se especifique otra cosa, se pretende que los tiempos y condiciones de reacción sean aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente la presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 110 °C durante un período de de 1 a 24 horas aproximadamente; las reacciones que se dejaron funcionar durante la noche promedian un período de aproximadamente 16 horas.

Los términos "solvente", "solvente orgánico" y "solvente inerte" significan cada uno un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se describen junto con el mismo, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofuranilo ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares.

El aislamiento y purificación de las entidades químicas y los intermediarios descritos en el presente documento se puede realizar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Pueden obtenerse ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados haciendo referencia a los ejemplos que se muestran a continuación. Sin embargo, también se pueden utilizar otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento.

Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas o complejos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguida de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílica con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Alternativamente, se puede sintetizar un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de hacer y usar la invención descrita anteriormente. Se entiende que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el verdadero ámbito de la invención, sino que se presentan con fines ilustrativos. En los ejemplos y esquemas sintéticos siguientes, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

ACN = acetonitrilo

AIBN = azobisisobutironitrilo

aq. = acuoso(a)

ml o μ l = microlitros

mM o μ M = micromolar

RMN = resonancia magnética nuclear

boc = tert-butoxycarbonilo

br = ancho

Cbz = Benciloxycarbonilo

CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol

d = doblete

δ = desplazamiento químico

- °C = grados Celsius
- DCM = diclorometano
- dd = doblete de dobletes
- DHP = dihidropirano
- 5 DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
- DIEA o DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina
- DMAP = 4-(dimetilamino)piridina
- DMEM = Medio de Eagle modificado de Dulbecco
- DMF = dimetilformamida
- 10 EtOAc = acetato de etilo
- h o hr = horas
- HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
- HCV = virus de hepatitis C
- HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
- 15 Hz = hercios
- IU = Unidades Internacionales
- IC₅₀ = concentración inhibidora al 50% de inhibición
- J* = constante de acoplamiento (expresada en Hz a menos que se indique otra cosa)
- KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio
- 20 LCMS = cromatografía líquida-espectrometría de masas
- m = multiplete
- M = molar
- M+H⁺ = pico del espectro de masas parental más H⁺
- MeOH = metanol
- 25 mg = miligramo
- min = minutos
- ml = mililitro
- mM = milimolar
- mmol = milimol
- 30 MS = espectro de masas
- MTBE = metil tert-butil éter
- N = normal
- NFK = N- formilquinurenina
- NBS = N-bromosuccinimida
- 35 nm = nanomolar
- NMP = N-metil-2-pirrolidona
- PE = éter de petróleo

ppm = partes por millón

q.s. = cantidad suficiente

s = singlete

RT = temperatura ambiente

5 Rf = factor de retardo

sat. = saturado

t = triplete

TEA = trietilamina

tetrakis = tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)

10 TFA = ácido trifluoroacético

TFAA = anhídrido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Descripción del equipo

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Ascend 400 o en un espectrómetro Varian 400. Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), br (ancho).

Los espectros de masas (MS) analíticos de baja resolución se registraron en Waters ACQUITY UPLC con detectores SQ utilizando un Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm utilizando un procedimiento de elución en gradiente.

20 Disolvente A: ácido fórmico (FA) al 0,1 % en agua;

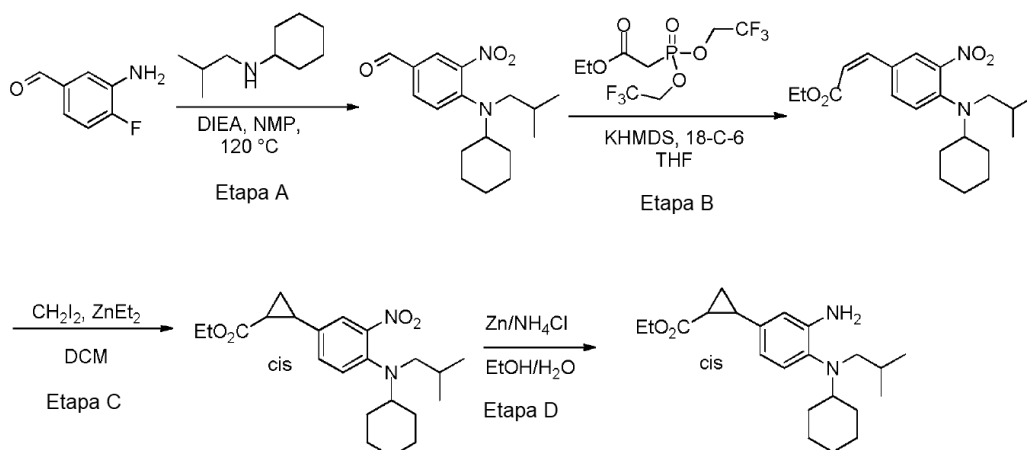
Disolvente B: 0,1 % de FA en acetonitrilo;

30 % de B durante 0,5 min seguido de 30-100 % de B durante 2,5 min.

Esquemas y procedimientos experimentales

Los siguientes esquemas y procedimientos ilustran cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los disolventes específicos y las condiciones de reacción a los que se hace referencia también son ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Los compuestos no descritos están bien sea disponibles comercialmente o son preparados fácilmente por un experto en la técnica utilizando materiales de partida disponibles. Los ejemplos divulgados en este documento son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Todos los ejemplos exhibieron valores IDO EC_{50} entre 700 nM y 1 nM usando el ensayo divulgado en este documento.

30 **Síntesis de 2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo**



Etapla A**4-(Ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrobenzaldehído**

Se agitó una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (13,0 g, 77,4 mmol), N-isobutilciclohexanamina (24,0 g, 154,8 mmol) y DIEA (30 g, 232 mmol) en NMP (30 ml) a 120 °C durante 3 h bajo N₂ antes de enfriar hasta temperatura ambiente y someter a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (1-5 % de EtOAc/PE) para dar 4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrobenzaldehído (17,2 g, 74 %) como un sólido de color naranja. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 305,0.

Etapla B**3-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil)acrilato de (Z)-etilo**

A -78 °C bajo atmósfera de N₂, a una solución de 2-(bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil)acetato de etilo (5,0 g, 15 mmol) y 18-corona-6 (18 g, 68 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota KHMDS (14 ml, 14 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir 4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrobenzaldehído (4,2 g, 13,6 mmol) en THF (50 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora adicional, se inactivó con una solución sat. NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (5-20 % EtOAc/PE) para dar 3-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil)acrilato de (Z)-etilo como un sólido de color amarillo (5,0 g, 97 %). LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 375,4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 5,88 (d, *J* = 12,7 Hz, 1 H), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,01 - 2,89 (m, 3 H), 1,88 - 1,65 (m, 5 H), 1,62 (s, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (dtd, *J* = 12,9, 6,3, 3,3 Hz, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 1 H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

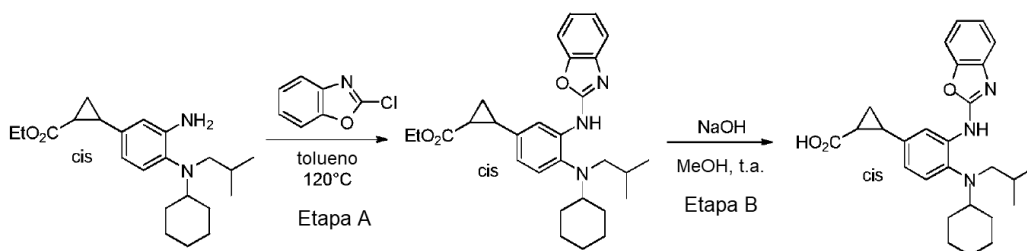
Etapla C**2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo**

A 0 °C, a una solución agitada de (Z)-3-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil)acrilato de etilo (4,0 g, 10,7 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió dietilzinc (1 M en tolueno, 160 ml, 160 mmol) gota a gota, seguido de la adición de diyodometano (84 g, 32 mmol) gota a gota. Se continuó la agitación a 0 °C durante 8 h. Después, la reacción se inactivó con solución sat. De NH₄Cl y se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (EtOAc/PE al 5-20 %) para dar 2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo (750 mg, 18 %) como un aceite de color marrón. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 389,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 3,91 (tt, *J* = 7,2, 3,7 Hz, 2H), 2,89-2,79 (m, 3H), 2,49 (dd, *J* = 16,6, 8,6 Hz, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 9,1, 7,9, 5,7 Hz, 1H), 1,83-1,72 (m, 4 H), 1,67 (dd, *J* = 5,5, 1,9 Hz, 1 H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 1,35 (dd, *J* = 8,5, 5,2 Hz, 2 H), 1,21 -1,12 (m, 3 H), 1,09-1,00 (m, 2 H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

Etapla D**2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo**

A una solución de 2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo (750 mg, 1,9 mmol) en EtOH/H₂O (30 ml/30 ml) a 0 °C se añadió NH₄Cl (2,08 g, 38,8 mmol), seguido de la adición de polvo de zinc (1,27 g, 19,4 mmol) en una porción. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El polvo de zinc en exceso se retiró por filtración y el filtrado se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo (700 mg, cuant.) como un aceite de color marrón. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 359,1.

Ejemplo 1**Ácido cis-2-(3-(Benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico**



Etapa A

2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo

Una mezcla de 2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropano-1-carboxilato de cis-etilo (100 mg, 0,28 mmol) y 2-clorobenzoxazol (43 mg, 0,28 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 120 °C durante 12 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (7 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/PE al 10 %) para dar 2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo (80 mg, rendimiento del 61 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 476,3.

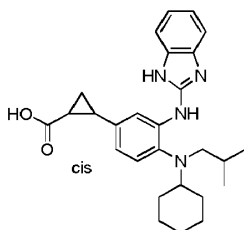
Etapa B

Ácido cis-2-(3-(Benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico

A una solución de 2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo (80 mg, 0,16 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH (1 N, 0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas y luego se acidificó con HCl 1 N a ~pH 7. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en fase reversa (acetonitrilo al 40-100 % en agua, ácido fórmico al 0,1 %) para dar ácido cis-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico como un polvo blanco (53 mg, 72 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 448,6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1 H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,22 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 12,6, 9,7, 4,6 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 2,91-2,65 (m, 3H), 2,58 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71 (dt, J = 7,8, 5,9 Hz, 3H), 1,56 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 1,40 (ddd, J = 8,2, 6,5, 2,7 Hz, 2 H), 1,12 (ddd, J = 38,4, 30,4, 17,8 Hz, 5 H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 6 H).

Ejemplo 2

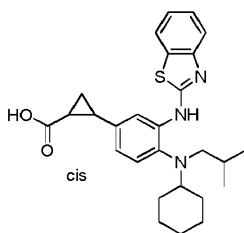
Ácido cis-2-(3-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico



Se aisló el compuesto del título, ácido cis-2-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico (22,2 mg, 30 % durante dos etapas) como un polvo blanco de 2-(3-amino-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropano-1-carboxilato de cis-etilo (50 mg, 0,14 mmol) y 2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (35 mg, 0,14 mmol), siguiendo una secuencia de dos etapas similar delineada en el Ejemplo 1. LCMS (M+H)⁺: m/z = 447,5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,53-10,23 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,11-6,94 (m, 4 H), 6,83 (dd, J = 5,7, 3,1 Hz, 2 H), 2,79 (dd, J = 12,9, 5,8 Hz, 1 H), 2,65 (td, J = 12,3, 6,6 Hz, 2 H), 2,40 (dd, J = 16,7, 8,6 Hz, 1 H), 2,13 (dd, J = 15,2, 7,8 Hz, 1H), 1,69-1,56 (m, 3H), 1,53-1,35 (m, 4H), 1,26 (td, J = 8,1, 5,1 Hz, 2H), 0,97-0,78 (m, 4H), 0,71 (t, J = 6,9 Hz, 6 H).

Ejemplo 3

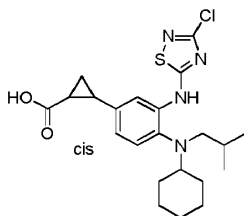
Ácido cis-2-(3-(Benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico



El compuesto del título, ácido cis-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, se preparó de una manera similar al ejemplo 1. En la etapa 1 se usaron 2-clorobenzo[d]thiazol, TsOH e i-PrOH a 85 °C. En la etapa 2, NaOH 1 N y MeOH a 40 °C para dar el compuesto del título (5,0 mg, 46 %). LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 464,6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 17,3, 7,9 Hz, 2 H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1 H), 2,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 2,72-2,54 (m, 2 H), 2,09 (td, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 1 H), 1,85 (d, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 1,75-1,65 (m, 3 H), 1,52 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 1,45-1,37 (m, 2 H), 1,23 (dd, *J* = 12,3, 8,8 Hz, 2 H), 1,06 (dt, *J* = 25,7, 11,9 Hz, 3 H), 0,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 4

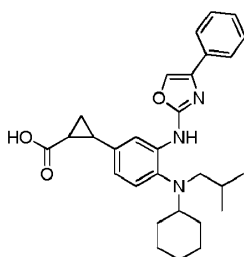
Ácido cis-2-(3-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico



El compuesto del título, ácido cis-2-(3-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, se preparó de manera similar al Ejemplo 1. En la etapa 1, se utilizó 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazol. En la etapa 2, se usó NaOH 1 N en MeOH a 50 °C para dar el compuesto del título (24 mg, 25 % en dos etapas). LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 449,5. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 2 H), 6,98 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 2,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,64 (dd, *J* = 16,9, 8,5 Hz, 1 H), 2,57-2,47 (m, 1 H), 2,09 (ddd, *J* = 9,1, 7,8, 5,6 Hz, 1 H), 1,85 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 1,73 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 1,65 (dt, *J* = 7,6, 5,4 Hz, 1 H), 1,57 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,23-0,96 (m, 5H), 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 5

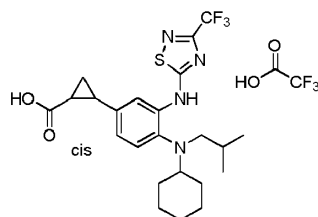
Ácido cis-2-(4-(Ciclohexil(isobutil)amino)-3-((4-feniloxazol-2-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico



El compuesto del título, ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((4-feniloxazol-2-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, se preparó de una manera similar al ejemplo 1. En la primera etapa, se utilizaron 2-cloro-4-feniloxazol, p-TsOH e i-PrOH a 100 °C. En la etapa dos, se usó NaOH 1 N en MeOH a 40 °C para dar (21,5 mg, 65 %). LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 474,6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,75-7,67 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,23 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1 H), 2,85-2,56 (m, 3H), 2,50 (ddd, *J* = 11,4, 8,1, 3,4 Hz, 1 H), 2,02 (ddd, *J* = 9,2, 7,7, 5,7 Hz, 1 H), 1,80 (s, 2H), 1,64 (dt, *J* = 7,7, 6,0 Hz, 3 H), 1,49 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 1,34 (ddd, *J* = 13,5, 10,0, 5,8 Hz, 2 H), 1,20-0,88 (m, 5 H), 0,78 (d, *J* = 5,9 Hz, 6 H).

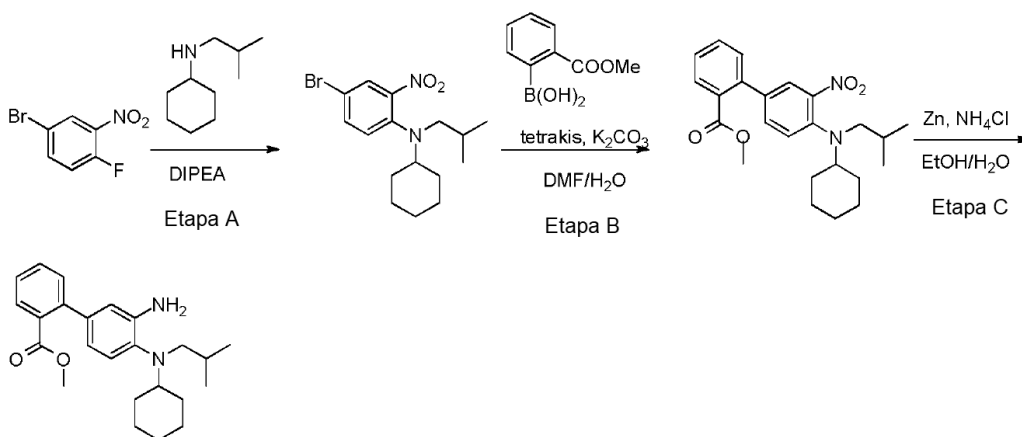
Ejemplo 6

Ácido cis-2-(4-(Ciclohexil(isobutil)amino)-3-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 2,2,2-trifluoroacético



El compuesto del título, compuesto de ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1), se preparó de una manera similar al ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,83 (d, J = 6,23 Hz, 6 H) 0,97 - 1,22 (m, 5 H) 1,31 (d, J = 11,54 Hz, 2 H) 1,37 - 1,49 (m, 2 H) 1,49 - 1,68 (m, 2 H) 1,76 (d, J = 9,71 Hz, 2 H) 1,92 (d, J = 13,00 Hz, 2 H) 2,05 - 2,27 (m, 1 H) 2,56 - 2,78 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,24 - 7,40 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H).

Síntesis de 3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo



Etapa A

10 **4-Bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina**

A una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (60 g, 0,27 mol), N-isobutílciclohexanamina (52 g, 0,33 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (300 ml) se añadió DIEA (70 g, 0,55 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante la noche, luego se enfrió y se inactivó con agua (350 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido de color rojo que se trituró con éter de petróleo (200 ml). El precipitado se recolectó por filtración para dar 4-bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina (74 g, 77 %) como un sólido de color rojo. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 355,2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 2,91-2,82 (m, 3H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,60 (dd, J = 13,5, 6,6 Hz, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,18 (td, J = 12,9, 6,5 Hz, 2H), 1,10-1,00 (m, 1 H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Etapa B

4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina (1,2 g, 6,72 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (320 mg, 0,28 mmol), K_2CO_3 (1,56 g, 11,2 mmol) en DMF/ H_2O (40 ml/10 ml) se purgó con N_2 antes de calentarlo hasta 110 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró y se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (EtOAc/PE al 5-20 %) para dar 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 91 %) como un aceite de color rojo. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z = 411,2.

Etapa C

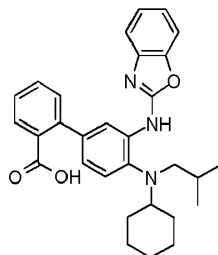
30 **3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo**

A 0 °C, a una solución de 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 2,7 mmol) en EtOH/ H_2O (30 ml/10 ml) se añadió NH_4Cl (2,9 g, 54 mmol), seguido de la adición de polvo de zinc (1,8 g, 27 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el polvo de zinc en exceso.

La filtración se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (550 mg, 55 %) como aceite de color marrón. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 381,0$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (dd, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1 H), 7,48 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,85-2,64 (m, 2H), 2,37-2,16 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,77 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 1,62 (s, 1 H), 1,50 (dt, $J = 13,4, 6,7$ Hz, 1 H), 1,43-1,30 (m, 2 H), 1,20 (ddd, $J = 12,4, 8,1, 3,4$ Hz, 2 H), 1,08 (ddd, $J = 12,7, 8,1, 3,4$ Hz, 1 H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 7

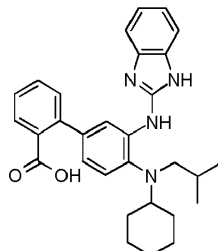
Ácido 3'-(Benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



El compuesto del título, ácido 3'-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, se preparó de manera similar a la química demostrada en el Ejemplo 1 usando 3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo, y aislado (32,6 mg, 32 %) como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 484,7$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1 H), 8,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1 H), 7,57 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,40 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,66 (ddd, $J = 11,6, 8,1, 3,5$ Hz, 1 H), 1,95 (d, $J = 11,0$ Hz, 2 H), 1,75 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 1,62 - 1,48 (m, 2 H), 1,39 - 1,01 (m, 6 H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 8

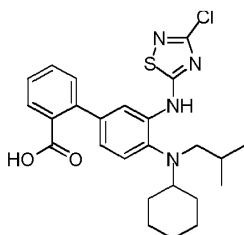
Ácido 3'-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



El compuesto del título, ácido 3'-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, fue hecho de manera similar a la química demostrada en el Ejemplo 1 usando 3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato a 80 °C en la etapa A. El compuesto del título se aisló (31 mg, 31 %) como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 483,6$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,73 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 3,9$ Hz, 2 H), 7,40-7,28 (m, 5 H), 7,19 (dd, $J = 5,9, 3,2$ Hz, 2 H), 2,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,83-2,75 (m, 1 H), 1,86 (d, $J = 11,9$ Hz, 2 H), 1,74 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,55 (dt, $J = 13,3, 6,7$ Hz, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,13 (dd, $J = 23,2, 10,3$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

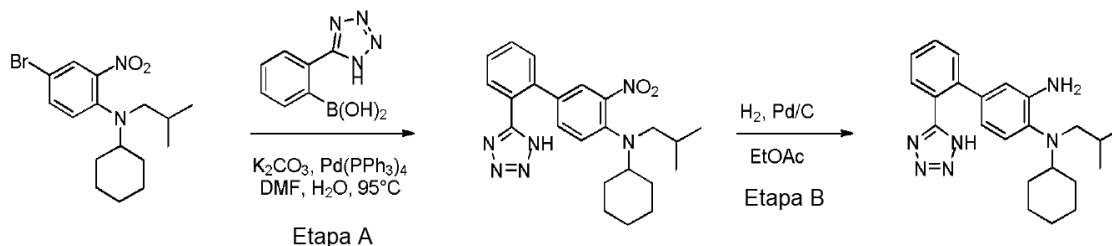
Ejemplo 9

Ácido 3'-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



El compuesto del título, ácido 3'-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, se preparó de manera similar a la química demostrada en el Ejemplo 1 usando 3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato y DMF a 80 °C en etapa A. El producto del título fue (32,6 mg, 15 % 2 etapas) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 485,4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (s, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,60 (td, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 5,1, 3,1 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,59 (ddd, *J* = 11,5, 8,2, 3,4 Hz, 1H), 1,90 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,58 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 1 H), 1,31 (s, 1 H), 1,23 - 0,98 (m, 4 H), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

Síntesis de N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina.



Etapa A

N-Ciclohexil-N-isobutil-3-nitro-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-amina

Una mezcla de 4-bromo-N-ciclohexil-N-isobutil-2-nitroanilina (20,0 g, 56 mmol), ácido (2-(1H-tetrazol-5-il)fenil) borónico (10,6 g, 56 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6,4 g, 5,6 mmol), K₂CO₃ (23,4 g, 168 mmol) en DMF/H₂O (400 ml/40 ml) se purgó con N₂ (3 x) y se agitó a 95 °C bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se sometió a partición entre EtOAc (70 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (5-30 % EtOAc/PE) para dar N-ciclohexil-N-isobutil-3-nitro-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-amina (15 g, 64 %) como un sólido de color amarillo. LCMS (M-H)⁻: *m/z* = 421,2.

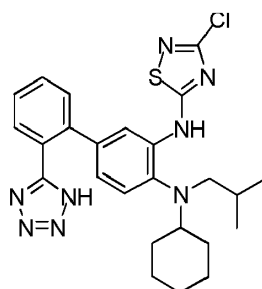
Etapa B

N⁴-Ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

A una solución de N-ciclohexil-N-isobutil-3-nitro-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-amina (860 mg, 2,0 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (100 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purgó con N₂ (3 x) y se agitó a 50 °C en una atmósfera de H₂ durante 1 hora. Una vez completada, se filtró el catalizador de paladio. El filtrado se concentró para dar N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina (375 mg, 47 %) como sólido de color amarillo. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 391,8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,60 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,00-2,53 (m, 3H), 1,71 (d, *J* = 9,1 Hz, 4H), 1,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 1,40-1,27 (m, 3 H), 1,12 (ddd, *J* = 29,1, 14,5, 7,8 Hz, 3 H), 0,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

Ejemplo 10

N³-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

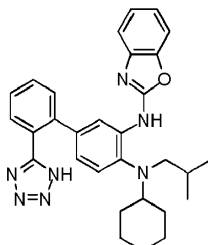


El compuesto del título, N³-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina, se preparó de manera similar al ejemplo 1 usando N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina, en el que la etapa A se llevó a cabo a 90 °C en DMF y no fue necesaria la etapa B. El compuesto del título (4,0 mg, 6 %) se aisló después de cromatografía en fase reversa (50-100 % de ACN/agua, 0,1 % de ácido fórmico) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 509,28. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* =

7,6 Hz, 1 H), 7,60 (ddt, $J = 8,9, 7,5, 3,7$ Hz, 3 H), 7,50 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,89 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,63- 2,56 (m, 1 H), 1,82 (dd, $J = 31,1, 12,2$ Hz, 4 H), 1,61 (d, $J = 12,6$ Hz, 2 H), 1,48-1,42 (m, 1 H), 1,33 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 1,22-1,13 (m, 2 H), 1,12-1,03 (m, 1 H), 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

5 Ejemplo 11

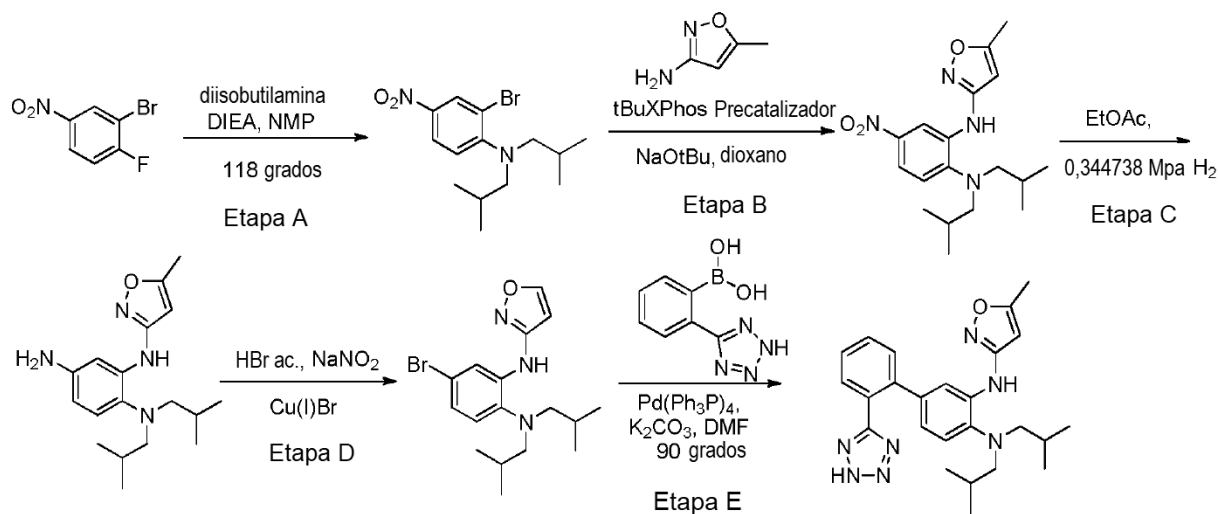
*N*³-(Benzo[d]oxazol-2-il)-*N*⁴-ciclohexil-*N*⁴-isobutil-2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina



El compuesto del título, N³-(benzo[d]oxazol-2-il)-*N*⁴-ciclohexil-*N*⁴-isobutil-2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina, se preparó de manera similar al ejemplo 1 usando *N*⁴-ciclohexil-*N*⁴-isobutil-2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina, en el que la etapa A se llevó a cabo a 120 °C en tolueno, y no fue necesaria la etapa B. El compuesto del título (9,1 mg, 14 %) se aisló después de cromatografía en fase reversa (50-100 % de ACN/agua, 0,1 % de ácido fórmico). LCMS (M+H)⁺: $m/z = 508,6$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 15,21 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 8,13 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1 H), 7,66-7,46 (m, 4 H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,18 (td, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 2,86 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,91 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 1,77 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 1,54-1,42 (m, 2 H), 1,36 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 1,25-0,99 (m, 4 H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Ejemplo 12

*N*⁴,*N*⁴-diisobutil-*N*³-(5-metilisoxazol-3-il)-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina



Etapa A

2-Bromo-*N,N*-diisobutil-4-nitroanilina

Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzene (2,00 g, 9,09 mmol), diisobutilamina (1,292 g, 10,00 mmol) y DIEA (4,76 ml, 27,3 mmol) en NMP (10 ml) se agitó a 118 °C durante 4 días. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (EtOAc/Hex al 0-5 %) para dar 2-bromo-*N,N*-diisobutil-4-nitroanilina (1,2 g, 3,64 mmol, 40,1 % de rendimiento) como un aceite de color rojo oscuro. LCMS ESI (M+H)⁺: $m/z = 329,22$ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,32 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 4 H), 1,84 (dt, $J = 13,4, 6,8$ Hz, 2 H), 0,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 12 H).

Etapa B

***N*¹,*N*¹-Diisobutil-*N*²-(5-metilisoxazol-3-il)-4-nitrobenzene-1,2-diamina**

A una solución de 2-bromo-N, N-diisobutil-4-nitroanilina (908 mg, 2,76 mmol), 5-metilisoxazol-3-amina (812 mg, 8,27 mmol) y Precatalizador tBuXPhos 708739 (568 mg, 0,827 mmol) en 1,4-dioxano (20,307 ml) se añadió tert-butoxido de sodio (1060 mg, 11,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron agua y EtOAc y los extractos orgánicos se separaron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en sílica gel para dar N¹,N¹-diisobutil-N²-(5-metilisoxazol-3-il)-4-nitrobenzo-1,2-diamina (311 mg, 0,898 mmol, rendimiento del 32,6 %). LCMS ESI (M+H)⁺: m/z = 347,5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,74 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 2,90 (d, J = 7,0 Hz, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 1,77 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 2 H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 12 H).

Etapas C

N¹,N¹-Diisobutil-N²-(5-metilisoxazol-3-il)benzo-1,2,4-triamina

Una solución de N¹,N¹-diisobutil-N²-(5-metilisoxazol-3-il)-4-nitrobenzo-1,2-diamina (279 mg, 0,805 mmol) en EtOAc (15 ml) se hidrógeno a 0,344738 Mpa durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró para dar N¹,N¹-diisobutil-N²-(5-metilisoxazol-3-il)benzo-1,2,4-triamina (242 mg, 0,765 mmol, rendimiento del 95 %). LCMS ESI (M+H)⁺: m/z = 317,4 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,11 (re, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 2,46 - 2,49 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 1,58 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 2 H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 12 H).

Etapas D

4-Bromo-N¹,N¹-diisobutil-N²-(5-metilisoxazol-3-il)benzo-1,2-diamina

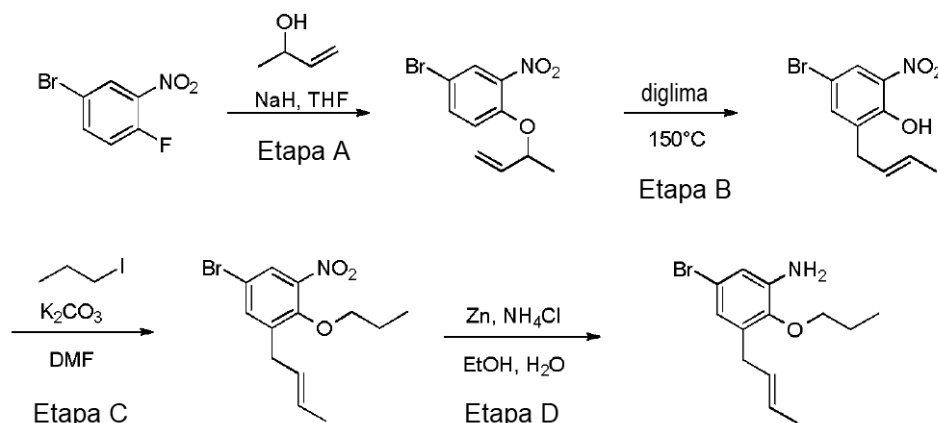
Una solución de N¹,N¹-diisobutil-N²-(5-metilisoxazol-3-il) benzo-1,2,4-triamina (193 mg, 0,610 mmol) en ácido bromhídrico (2,553 ml, 22,57 mmol) (48 % de solución acuosa) se enfrió hasta 0 °C y se añadió nitrito de sodio (46,3 mg, 0,671 mmol) (en solución de agua, 0,3 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C. Se añadió bromuro de cobre (I) (105 mg, 0,732 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se produjo la evolución de gas nitrógeno y, después de 30 minutos, se añadió agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar 4-bromo-N¹,N¹-diisobutil-N²-(isoxazol-3-il) benzo-1,2-diamina (207 mg, 0,544 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS ESI (M+H)⁺: m/z = 380,3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 2,61 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,34 (s, 4 H), 1,64 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 2 H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 12 H).

Etapas E

N⁴,N⁴-Diisobutil-N³-(5-metilisoxazol-3-il)-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

Una solución de 4-bromo-N¹,N¹-diisobutil-N²-(isoxazol-3-il) benzo-1,2-diamina (29 mg, 0,076 mmol), ácido (2-(2H-tetrazol-5-il)fenil) borónico (36,2 mg, 0,191 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (17,62 mg, 0,015 mmol) y K₂CO₃ (31,6 mg, 0,229 mmol) en DMF (2 ml) a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se purificó mediante cromatografía en fase reversa para dar N⁴,N⁴-diisobutil-N³-(5-metilisoxazol-3-il)-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina (1,5 mg, 3,20 μmol, rendimiento del 4,19 %). LCMS ESI (M-H)⁺: m/z = 444,4. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄): δ ppm 8,40 (s, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 4 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,12 (re, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 2,60 (re, J = 7,1 Hz, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 1,71 (dt, J = 13,4, 6,8 Hz, 2 H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 12 H).

Síntesis de (E)-5-bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxianilina.



Etapas A

4-Bromo-1-(but-3-en-2-iloxi)-2-nitrobenceno

A 0 °C, a una solución agitada de but-3-en-2-ol (24,5 g, 0,34 mol) en THF (300 ml) se le añadió NaH (60 %, 13,5 g, 0,34 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se trató con 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (37 g, 0,17 mol) a 0 °C. La reacción se agitó a 10 °C durante 1 hora, luego se acidificó con HCl 1 N a ~pH 7 a -5 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (5-15 % EtOAc/PE) para dar 4-bromo-1-(but-3-en-2-iloxi)-2-nitrobenceno (30 g, 67 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,89 (ddd, *J* = 17,1, 10,6, 6,2 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 27,1, 14,0 Hz, 2H), 4,87 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa B**(E)-4-Bromo-2-(but-2-en-1-il)-6-nitrofenol**

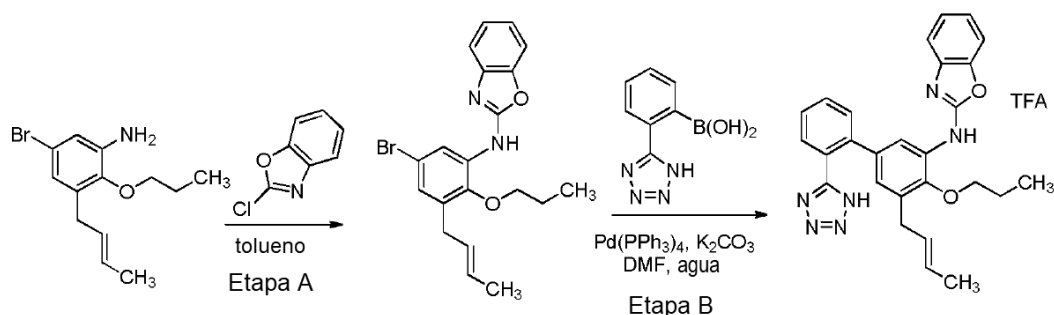
Una solución de 4-bromo-1-(but-3-en-2-iloxi)-2-nitrobenceno (30 g, 0,11 mol) en diglima (160 ml) se agitó a 150 °C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a partición entre DCM (300 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (5-15 % EtOAc/PE) para dar (E)-4-bromo-2-(but-2-en-1-il)-6-nitrofenol (27 g, 90 %) como un aceite de color amarillo. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 272,1.

Etapa C**(E)-5-Bromo-1-(but-2-en-1-il)-3-nitro-2-propoxibenceno**

A una solución de (E)-4-bromo-2-(but-2-en-1-il)-6-nitrofenol (27 g, 0,099 mol) en DMF (270 ml) se le añadió K₂CO₃ (30,2 g, 0,21 mol) y 1-yodopropano (22,7 g, 0,2 mol) a temperatura ambiente en una porción. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas antes de concentrarla bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (250 ml) y agua (80 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (100 % PE) para dar (E)-5-bromo-1-(but-2-en-1-il)-3-nitro-2-propoxibenceno (21 g, 68 %) como un aceite de color amarillo. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 314,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 5,63 - 5,46 (m, 2 H), 3,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 1,87 - 1,77 (m, 2 H), 1,72 (dd, *J* = 5,9, 1,0 Hz, 3 H), 1,07 - 1,00 (m, 3 H).

Etapa D**(E)-5-Bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxianilina**

A una solución de (E)-5-bromo-1-(but-2-en-1-il)-3-nitro-2-propoxibenceno (8,0 g, 0,025 mol) en EtOH (160 ml) y H₂O (20 ml) se añadió NH₄Cl (20,0 g, 0,38 mol) y polvo de zinc (25,0 g 0,38 mol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 8 horas antes de filtrarla para eliminar el polvo de zinc en exceso. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (200 ml) y agua (60 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (10-50 % de EtOAc/PE) para dar (E)-5-bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxianilina (6,15 g, 85 %) como aceite de color rojo. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 284,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 5,52 (dt, *J* = 5,1, 2,7 Hz, 2 H), 3,73 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

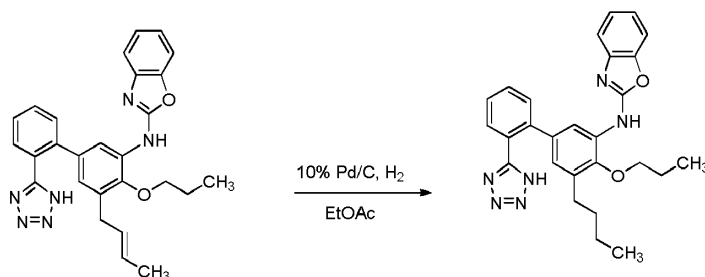
Ejemplo 13 (Referencia)**(E)-N-(5-(But-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina, sal de ácido trifluoroacético****Etapa A**

(E)-N-(5-Bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxifenil)benzo[d]oxazol-2-amina

A una solución de (E)-5-bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxianilina (1,16 g, 4,08 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió 2-clorobenzo[d]oxazol (0,466 ml, 4,08 mmol) y se agitó a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió sílica gel (2 g) y el disolvente se eliminó al vacío y se purificó usando cromatografía en sílica gel (EtOAc al 5 % en hexano) para producir (E)-N-(5-bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxifenil)benzo[d]oxazol-2-amina (837 mg, 2,044 mmol, rendimiento del 50,1 %) como un sólido de color marrón. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 401,3, 403,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,58 - 5,53 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,34 (d, *J* = 3,7 Hz, 2 H), 1,94 - 1,83 (m, 2 H), 1,71 (d, *J* = 3,8 Hz, 3 H), 1,16 - 1,09 (m, 3 H).

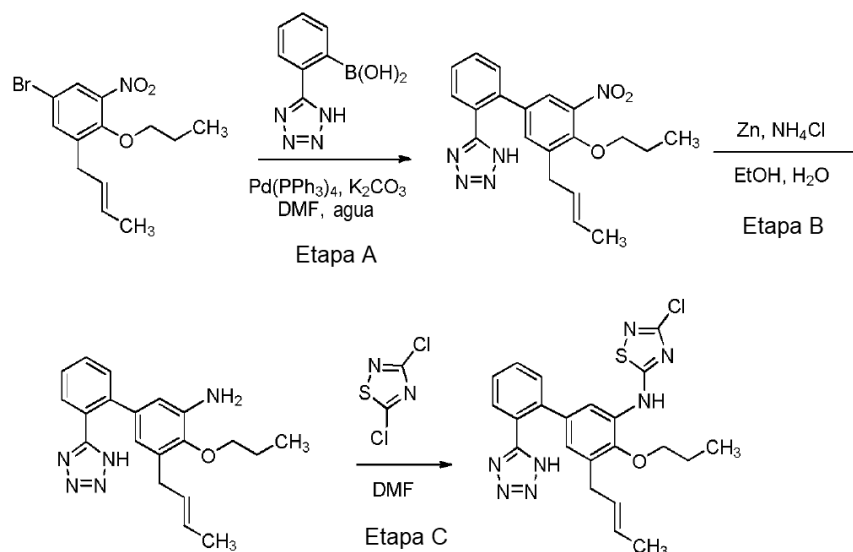
Etapa B**(E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina, sal de ácido trifluoroacético**

(E)-N-(5-Bromo-3-(but-2-en-1-il)-2-propoxifenil)benzo[d]oxazol-2-amina (200 mg, 0,498 mmol), ácido (2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)borónico (237 mg, 1,246 mmol) en DMF (6 ml) se desgasificó durante 5 min y se añadió K₂CO₃ (138 mg, 0,997 mmol) en agua (1,5 ml) y luego tetrakis (86 mg, 0,075 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,0 usando HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (10 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (ACN/agua al 10-90 %, TFA al 0,05 %) para proporcionar (E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina, sal de ácido trifluoroacético (180 mg, 0,310 mmol, rendimiento del 62,2 %) como sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 467,4. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,74 - 7,61 (m, 3 H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 7,8, 16,2 Hz, 2 H), 7,26 - 7,20 (m, 1 H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 5,36 - 5,31 (m, 2 H), 3,82 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,24 (s ancho, 2 H), 1,87 - 1,76 (m, 2 H), 1,68 - 1,63 (m, 3 H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

Ejemplo 14 (Referencia)**N-(5-Butil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Para (E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (15 mg, 0,032 mmol) en EtOAc (3 ml) se añadió Pd-C al 10 % (4,79 mg, 4,50 μmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró para obtener N-(5-butyl-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (13,5 mg, 0,027 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 469,4. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,77 - 7,61 (m, 4 H), 7,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,21 - 7,15 (m, 1 H), 6,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 3,82 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 2,06 - 1,97 (m, 1 H), 1,89 - 1,77 (m, 2 H), 1,46 - 1,36 (m, 2 H), 1,32 - 1,21 (m, 3 H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

Ejemplo 15 (Referencia)**(E)-N-(5-(But-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-amina, sal de ácido trifluoroacético**

**Etapa A****(E)-5-(3'-(But-2-en-1-il)-5'-nitro-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-tetrazol**

5 (E)-5-Bromo-1-(but-2-en-1-il)-3-nitro-2-propoxibenceno (1000 mg, 3,18 mmol), ácido (2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)borónico (1209 mg, 6,37 mmol) en DMF (12 ml) se desgasificó durante 2 min. La mezcla se trató con K_2CO_3 (880 mg, 6,37 mmol) en agua (3 ml) y se desgasificó durante 2 min. Se añadió tetrakis (552 mg, 0,477 mmol) y se desgasificó una vez y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,0 con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc y luego se purificó usando cromatografía en sílica gel (EtOAc al 20-40 %/hexano) para proporcionar (E)-5-(3'-(but-2-en-1-il)-5'-nitro-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-tetrazol (360 mg, 0,949 mmol, rendimiento del 29,8 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 380,4. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,57 - 7,48 (m, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 3 H), 7,29 - 7,08 (m, 1 H), 6,91 (s, 1H), 5,35 - 5,17 (m, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,82 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 3H), 1,23 - 1,14 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,84 - 0,74 (m, 1H). La RMN debería tener 21 protones. conteo 26 protones.

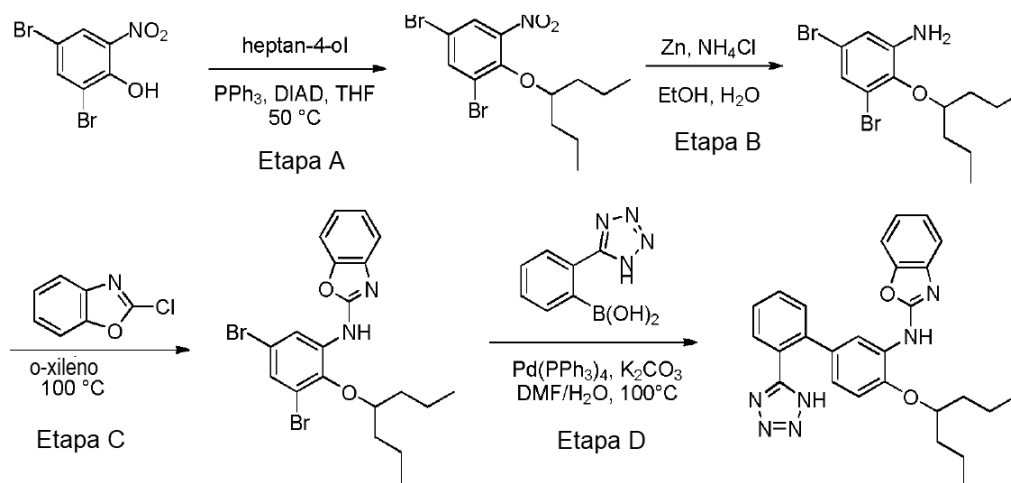
Etapa B**(E)-5-(But-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina**

15 A (E)-5-(3'-(but-2-en-1-il)-5'-nitro-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-1 H- tetrazol (560 mg, 1,476 mmol) en EtOH (15 ml) y agua (5 ml) se añadió NH_4Cl (790 mg, 14,76 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min (solución casi transparente). Luego se añadió zinc (965 mg, 14,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y se secó hasta obtener (E)-5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina (395 mg, 1,130 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de aceite de color marrón. LCMS (M+H)⁺: m/z = 350,4. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 - 7,31 (m, 4H), 6,55 - 6,34 (m, 2H), 5,45 (ancho s., 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 3,25 (ancho s., 2 H), 1,89 - 1,50 (m, 7 H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,13 - 0,95 (m, 3 H). debe tener 23 protones. tiene 24 protones.

Etapa C**(E)-N-(5-(But-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-amina, sal de ácido trifluoroacético**

25 (E)-5-(But-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina (200 mg, 0,572 mmol) y 3,5-dicloro-1,2,4-tiadiazol (0,064 ml, 0,687 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando cromatografía en fase reversa (ACN/agua al 10-90 %, TFA al 0,05 %) para proporcionar (E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-amina, sal del ácido trifluoroacético (24 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 7,13 %) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: m/z = 468,3, 470,3. ¹H RMN (400 MHz, $METANOL-d_4$) δ 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,59 (dd, J = 7,6, 9,4 Hz, 2 H), 6,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 5,37 (d, J = 3,9 Hz, 2 H), 3,78 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,27 (d, J = 3,7 Hz, 2 H), 1,87 - 1,77 (m, 2 H), 1,67 (d, J = 3,9 Hz, 3 H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

Ejemplo 16 (Referencia)**N-(4-(Heptan-4-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Etapa A**1,5-Dibromo-2-(heptan-4-iloxi)-3-nitrobenzene**

A una solución de 2,4-dibromo-6-nitrofenol (5,0 g, 17 mmol), 4-heptanol (79 mg, 17 mmol), PPh_3 (215 mg, 20,5 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (4,15 g, 20,5 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche bajo N_2 . Una vez que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (2-10 % EtOAc/PE) para dar 1,5-dibromo-2-(heptan-4-iloxi)-3-nitrobenzene (3,7 g, 77 %) como un aceite de color amarillo.

Etapa B**3,5-Dibromo-2-(heptan-4-iloxi)anilina**

A 0°C , a una solución de 1,5-dibromo-2-(heptan-4-iloxi)-3-nitrobenzene (300 mg, 0,76 mmol) en EtOH (5 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió NH_4Cl (812 mg, 15 mmol) y polvo de zinc (497 mg, 7,59 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. Una vez completada, se filtró el polvo de zinc en exceso. El filtrado se concentró y se sometió a partición entre EtOAc (20 ml) y agua (6 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (EtOAc/PE al 5-20 %) para dar 3,5-dibromo-2-(heptan-4-iloxi)anilina (283 mg, cuantitativo) como un aceite de color amarillo. LCMS ($\text{M}+2$)⁺: m/z = 366,5.

Etapa C**N-(3,5-Dibromo-2-(heptan-4-iloxi)fenil)benzo[d]oxazol-2-amina**

A una solución de 3,5-dibromo-2-(heptan-4-iloxi)anilina (283 mg, 0,77 mmol) en o-xileno (2 ml) se le añadió 2-clorobenzo[d]oxazol (118 mg, 0,77 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. Una vez que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se sometió a partición entre EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (10-30 % EtOAc/PE) para dar N-(3,5-dibromo-2-(heptan-4-iloxi)fenil)benzo[d]oxazol-2-amina (260 mg, rendimiento del 70 %). LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 481,3.

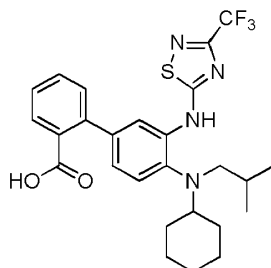
Etapa D**N-(4-(Heptan-4-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina**

Una mezcla de N-(3,5-dibromo-2-(heptan-4-iloxi)fenil)benzo[d]oxazol-2-amina (15 mg, 0,031 mmol), ácido (2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)borónico (12 mg, 0,062 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,0 mg, 0,0031 mmol), K_2CO_3 (17 mg, 0,13 mmol) en DMF/ H_2O (1,0 ml/0,2 ml) se purgó con N_2 (3 x) y se agitó a 110°C bajo atmósfera de N_2 durante 4 horas. Después de que la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, el filtrado se concentró y se sometió a partición entre EtOAc (5 ml) y agua (1,5 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (1,5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (40-100 % de ACN/agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar N-(4-(heptan-4-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina (6,0 mg, 43 %) como un sólido blanco. LCMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 469,12. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,57 (pd, J = 7,4, 1,6 Hz, 2 H), 7,52-7,43 (m, 3 H),

7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J = 7,7$, 1,0 Hz, 1 H), 7,17 (td, $J = 7,8$, 1,2 Hz, 1 H), 6,92 - 6,83 (m, 2 H), 4,43-4,35 (m, 1 H), 1,75-1,66 (m, 4 H), 1,52 - 1,38 (m, 4 H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H).

Ejemplo 17

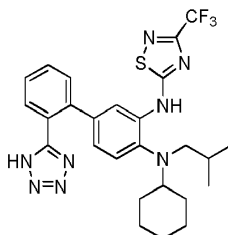
Ácido 4'-(Ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



El compuesto del título, ácido 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, se preparó de una manera similar al ejemplo 1 usando 3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo, y se llevó a cabo la etapa A a 92 °C en DMF con 5-cloro-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol. La etapa B se llevó a cabo con LiOH en THF, MeOH y H₂O a 50 °C. Se aisló el compuesto del título (510 mg, rendimiento del 61 % durante las dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,89 (d, $J = 6,59$ Hz, 6 H) 1,03 - 1,26 (m, 3 H) 1,25 - 1,44 (m, 2 H) 1,44 - 1,63 (m, 2 H) 1,77 (d, $J = 11,90$ Hz, 2 H) 1,94 (d, $J = 11,54$ Hz, 2 H) 2,70 (t, $J = 11,54$ Hz, 1 H) 2,93 (d, $J = 6,78$ Hz, 2 H) 7,18 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,83 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H).

Ejemplo 18

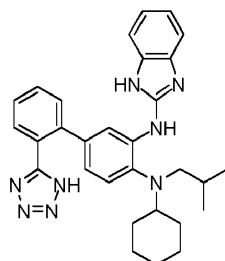
N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-N³-(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina



El compuesto del título, N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-N³-(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina se preparó de una manera similar al ejemplo 17. No fue necesaria la etapa B. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,85 (dd, $J = 2,1$, 8,2 Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,69 - 2,60 (m, 1 H), 1,85 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 1,73 (d, $J = 12,1$ Hz, 2 H), 1,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 1,47 - 1,38 (m, 1 H), 1,30 (d, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 1,17 - 1,02 (m, 3 H), 0,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 19

N³-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

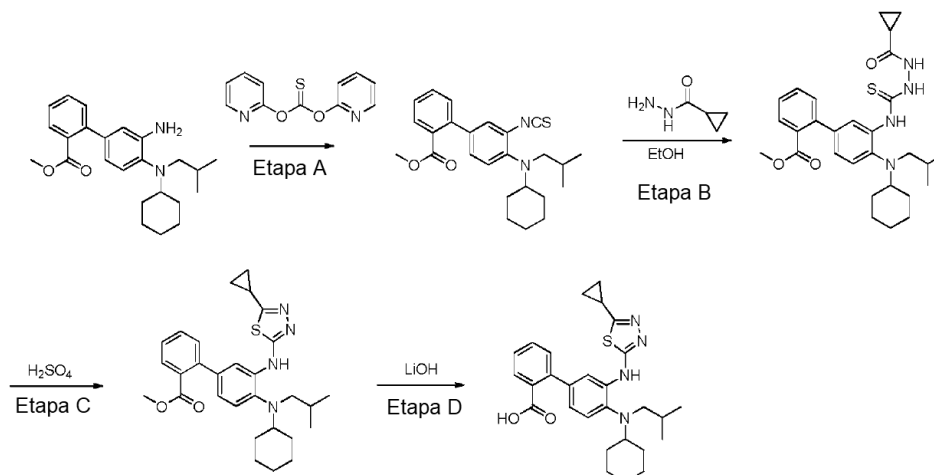


El compuesto del título, N³-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina, se preparó de una manera similar al Ejemplo 1. En la etapa A, la reacción de N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina y 2-cloro-1H-benzo[d]imidazol se llevó a cabo con *p*-TsOH en *i*-PrOH a 100 °C. No fue necesario la etapa B. El compuesto del título se aisló (6 mg, 2,3 %) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺: *m/z* = 507,6. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,56 (tt, $J = 14,9$, 7,4 Hz, 3 H), 7,36 (dd, $J = 5,8$, 3,2 Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 5,8$, 3,2 Hz, 2H), 6,63 (dd, $J = 8,1$, 1,8 Hz,

1H), 2,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,57 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,93 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 10,7$ Hz, 1 H), 1,41-1,28 (m, 3 H), 1,16-1,02 (m, 3 H), 0,85 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H).

Ejemplo 20

Ácido 4'-(Ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



5

Etapa A

4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-isotiocianato-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

10 A 3'-amino-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (160 mg, 0,420 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió O,O-di (piridin-2-il) carbonotioato (117 mg, 0,505 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B

4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-(2-(ciclopropanocarbonil)hidracinacarbotoamida)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

15 A una mezcla de 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-isotiocianato-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo en etanol (1 ml) se le añadió ciclopropanocarbhidrazida (50,5 mg, 0,505 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C

4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

20 Se trató 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-(2-(ciclopropanocarbonil)hidrazincarbotoamido)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo con ácido sulfúrico (0,701 ml, 8,41 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se utilizó producto crudo en la siguiente etapa.

Etapa D

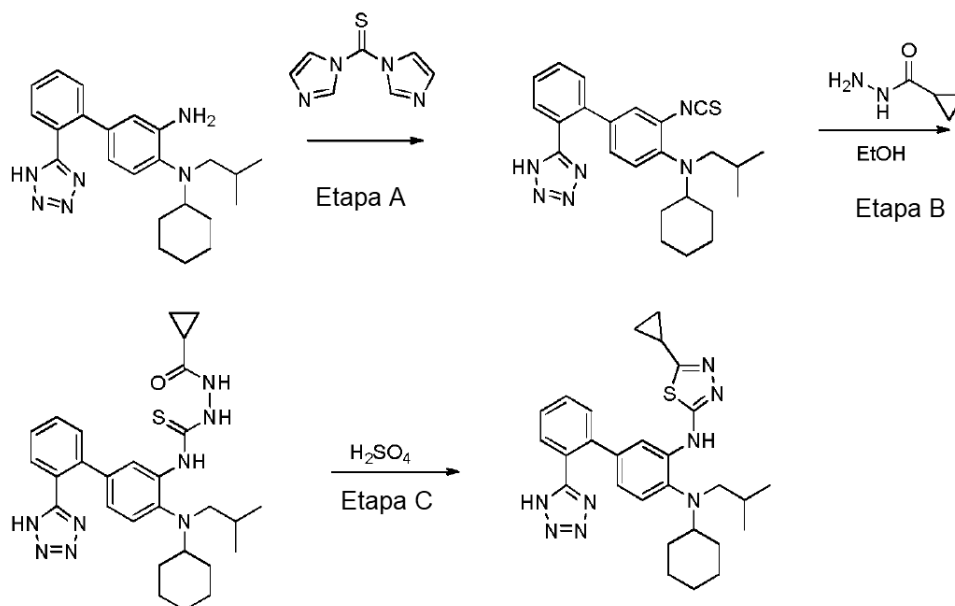
Ácido 4'-(Ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

25 Una mezcla de 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo, THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y LiOH 1 N se agitó a 50 °C durante 5 h. La purificación usando cromatografía en fase reversa (10-100 % de ACN/agua, 0,1 % de ácido fórmico) dio ácido 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (44 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 20,90 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,78 (dd, $J = 1,0$, 7,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,53 (m, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 2,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,94 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 1,77 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,61 (s ancho, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,36 (dd, $J = 2,8$, 12,0 Hz, 2 H), 1,25 - 1,06 (m, 5 H), 1,05 - 0,99 (m, 2 H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

30

Ejemplo 21

N⁴-Ciclohexil-N³-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina



Etapa A

N-Ciclohexil-N-isobutil-3-isotiocianato-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-amina

- 5 A N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina (150 mg, 0,384 mmol) en ACN(4 ml) se se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotona (137 mg, 0,768 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B

N-(4-(Ciclohexil(isobutil)amino)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(ciclopropanocarbonyl)hidrazinacarbotoamida

- 10 Una mezcla de N-ciclohexil-N-isobutil-3-isotiocianato-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-amina en etanol (4,0 ml) se trató con ciclopropanocarbhidrazida (77 mg, 0,768 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C

N⁴-Ciclohexil-N³-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina

- 15 N-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(ciclopropanocarbonyl) hidrazinacarbotoamida se trató con ácido sulfúrico (0,320 ml, 3,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EA, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (ACN/agua, 10-90 %, HCOOH al 0,1 %, 40 min) para dar N⁴-ciclohexil-N³-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina proporcionando el producto deseado. LCMS ESI (M-H)⁺: m/z = 515,5. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,46 - 7,69 (4 H, m) 7,42 (1 H, d, J = 2,00 Hz) 7,18 (1 H, d, J = 8,25 Hz) 6,77 (1 H, dd, J = 8,18, 2,03 Hz) 2,84 (2 H, d, J = 6,88 Hz) 2,53 - 2,65 (1 H, m) 2,27 (1 H, s) 1,85 (2 H, d, J = 11,38 Hz) 1,69 - 1,77 (2 H, m) 1,50 - 1,58 (1 H, m) 1,24 - 1,45 (3 H, m) 0,99 - 1,20 (7 H, m) 0,95 (1 H, d, J = 6,69 Hz) 0,82 (6 H, d, J = 6,64 Hz).
- 20

Administración y formulación

- 25 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los términos "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales preparadas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. En consecuencia, se entiende que la palabra "o" en el contexto de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere bien sea a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativa), o un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).
- 30

Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación. El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de acuerdo con la Fórmula I. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de los siguientes ácidos, que incluyen, sin limitación, ácidos fórmico, acético, propiónico, benzoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, nítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, isocítrico, trifluoroacético, pamoico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, nicotínico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, fosfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclohexil amino sulfónico, algénico, β -hidroxibutírico, galactarico y galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético.

Las sales básicas inorgánicas farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención incluyen iones metálicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos apropiadas, sales de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc y similares y en sus valencias habituales. Las sales de base ejemplares incluyen sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Otras sales de base ejemplares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Todavía otros ejemplos de sales básicas incluyen, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidruros y alcóxidos que incluyen NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH y t-butoxido de potasio.

Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluidas en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína; aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural; aminas cíclicas; cationes de amonio cuaternario; y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, 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.

Todas las sales anteriores pueden ser preparadas por los expertos en la técnica por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la presente invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La sal puede precipitar de la solución y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, p. 1418, cuya divulgación se incorpora en la presente como referencia únicamente con respecto a las listas de sales adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma solvatada como sin solvatar. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de Fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de Fórmula I contiene una amidoxima o un grupo alquenoil o alquenoileno o un grupo cicloalquilo, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o una fracción aromática, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). De ello se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Incluidos dentro del ámbito en algunas realizaciones o realizaciones alternativas de los compuestos reivindicados en la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I, incluidos los compuestos que exhiben más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más del mismo. También se incluyen sales de adición de ácido o de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC).

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que en algunas realizaciones o realizaciones alternativas los compuestos de Fórmula I contengan una fracción ácida o básica, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en el o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % de isopropanol, típicamente de 2 a 20 %, y de 0 a 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. [véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).]

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula I en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra usualmente en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser preferible en algunas circunstancias.

Los compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como profármacos. Por tanto, ciertos derivados de compuestos de Fórmula I, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de Fórmula I como "profármacos".

La administración de las entidades químicas descritas en el presente documento puede ser a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares, incluyendo, pero sin limitarse a, vía oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, por vía vaginal, rectal o intraocular. En algunas realizaciones, se usa la administración oral o parenteral.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. Las entidades químicas también se pueden administrar en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, que incluyen inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte) y similares, para una administración pulsada prolongada y/o cronometrada a una tasa predeterminada. En determinadas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de una dosis precisa.

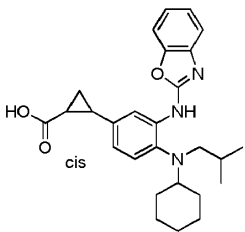
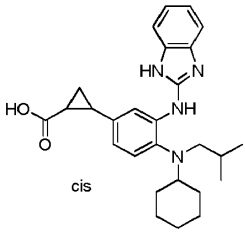
Las entidades químicas descritas en este documento se pueden administrar bien sea solas o más típicamente en combinación con un vehículo, excipiente o similar farmacéutico convencional (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato

- de magnesio y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares). Generalmente, dependiendo del modo de administración pretendido, la composición farmacéutica contendrá aproximadamente del 0,005 % al 95 %; en determinadas realizaciones, aproximadamente del 0,5 % al 50 % en peso de una entidad química. Los procedimientos reales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.
- En determinadas realizaciones, las composiciones tomarán la forma de una píldora o comprimido y, por tanto, la composición contendrá, junto con el ingrediente activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante tal como almidón, goma arábica, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, *marume*, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) se encapsula en una cápsula de gelatina.
- Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., al menos una entidad química y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones o en formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. El porcentaje de entidades químicas contenidas en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad de las entidades químicas y las necesidades del sujeto. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes de ingrediente activo de 0,01 % a 10 % en solución, y serán más altos si la composición es un sólido que subsecuentemente se diluirá hasta los porcentajes anteriores. En determinadas realizaciones, la composición comprenderá de aproximadamente un 0,2 a un 2 % del agente activo en solución.
- Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden administrar al tracto respiratorio como un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros de menos de 50 micrómetros, en ciertas realizaciones, menos de 10 micrómetros.
- En general, las entidades químicas proporcionadas se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que tienen utilidades similares. La cantidad real de la entidad química, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia de la entidad química utilizada, la vía y la forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, tal como una o dos veces al día.
- Las cantidades terapéuticamente efectivas de las entidades químicas descritas en el presente documento pueden variar entre aproximadamente 0,01 y 200 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día; tal como aproximadamente 0,01-100 mg/kg/día, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día. Por tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 7-3500 mg por día.
- En general, las entidades químicas se administrarán como composiciones farmacéuticas mediante cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). En determinadas realizaciones, se puede usar la administración oral con un régimen de dosificación diario conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada. Otra forma de administrar las entidades químicas proporcionadas es la inhalación.
- La selección de la formulación depende de diversos factores, tales como el modo de administración del fármaco y la biodisponibilidad del fármaco. Para la administración por inhalación, la entidad química puede formularse como solución líquida, suspensiones, propelentes de aerosol o polvo seco y cargarse en un dispensador adecuado para su administración. Hay varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos: inhaladores nebulizadores, inhaladores de dosis medidas (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que están formulados en forma líquida) se asperjen como una niebla que se transporta al tracto respiratorio del paciente. Los MDI típicamente tienen una formulación empaquetada con un gas comprimido. Tras la activación, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico mediante gas comprimido, proporcionando así un procedimiento fiable de administrar una cantidad determinada de agente. DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo que fluye libremente que puede dispersarse en la corriente de aire inspiratorio del paciente durante la respiración mediante dispositivo. Con el fin de lograr un polvo que fluya libremente, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como la lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en forma de cápsula y se dispensa con cada actuación.

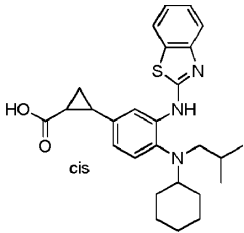
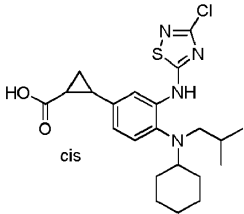
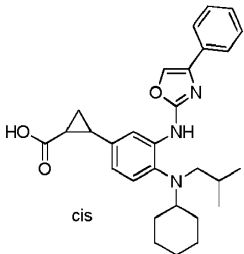
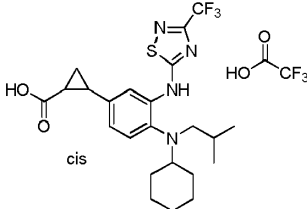
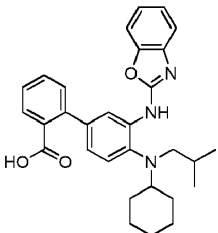
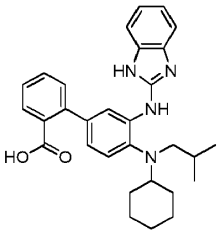
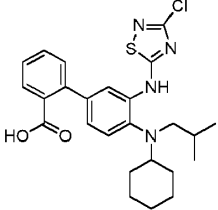
- Recientemente, se han desarrollado composiciones farmacéuticas para fármacos que muestran poca biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad se puede incrementar aumentando el área de superficie, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente U.S. No. 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en las que el material activo está soportado sobre una matriz entrecruzada de macromoléculas. La Patente U.S. No. 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacéutica se pulveriza en nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que presenta biodisponibilidad notablemente alta.
- Las composiciones comprenden, en general, al menos una entidad química descrita en el presente documento en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan adversamente el beneficio terapéutico de la al menos una entidad química descrita en este documento. Tal excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso que esté generalmente disponible para un experto en la técnica.
- Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, sílica gel, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Vehículos líquidos, para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.
- Pueden usarse gases comprimidos para dispersar una entidad química descrita en este documento en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1990).
- La cantidad de entidad química en una composición puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la composición contendrá, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-99,99 % en peso de al menos una entidad química descrita en este documento sobre la base de la composición total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En ciertas realizaciones, la al menos una entidad química descrita en este documento está presente a un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso.
- Datos compuestos**

Los datos celulares de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) humana se presentan en la Tabla 2 a continuación. A continuación de la tabla se proporcionan breves descripciones de los ensayos celulares.

Tabla 2

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	pEC50 Hela	pEC50 PBMC
1		ácido cis-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico	7,0	N/A
2		ácido cis-2-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico	8,3	N/A

((continuación))

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	pEC50 Hela	pEC50 PBMC
3		ácido cis-2-(3-(benzo[d]thiazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico	7,8	N/A
4		ácido cis-2-(3-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico	8,0	8,9
5		ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((4-feniloxazol-2-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico	6,4	N/A
6		ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético	8,0	8,9
7		ácido 3'-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	7,1	7,4
8		ácido 3'-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	8,1	N/A
9		ácido 3'-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	8,0	8,6

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	pEC50 Hela	pEC50 PBMC
10		N³-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1 H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina	7,9	N/A
11		N³-(benzo[d]oxazol-2-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina	7,6	7,8
12		N⁴,N⁴-diisobutil-N³-(5-metilisoxazol-3-il)-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina	6,8	7,4
13 (Referencia)		(E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1 H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina 2,2,2-trifluoroacetato	8,4	8,1
14 (Referencia)		N-(5-butil-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina	8,3	8,1
15 (Referencia)		(E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-amina	6,9	N/A
16 (Referencia)		N-(4-(heptan-4-iloxi)-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina	7,0	7,2

(continuación)

Ejemplo No.	Estructura	Nombre químico	pEC50 HeLa	pEC50 PBMC
17		ácido 4'-((ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	8,7	9,0
18		N ⁴ -ciclohexil-N ⁴ -isobutil-2'-(1 H-tetrazol-5-il)-N ³ -(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina	8,6	8,9
19		N ³ -(1 H-benzo[d]imidazol-2-il)-N ⁴ -ciclohexil-N ⁴ -isobutil-2'-(1 H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina	8,2	8,8
20		ácido 4'-((ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	8,7	9,1
21		N ⁴ -ciclohexil-N ³ -(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N ⁴ -isobutil-2'-(1 H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina	8,5	8,8

Ejemplo 22

5 Ensayo HeLa IDOi: Datos que se muestran en la Tabla 2. Los compuestos de la presente invención se probaron mediante ensayos celulares de alto rendimiento utilizando la detección de quinurenina mediante espectrometría de masas y citotoxicidad como puntos finales. Para los ensayos de citotoxicidad y espectrometría de masas, se estimularon células epiteliales humanas HeLa (CCL-2; ATCC®, Manassas, VA) con interferón-γ humano (IFN-γ) (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) para inducir la expresión de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO1). Los compuestos con propiedades inhibitoras de IDO1 disminuyeron la cantidad de quinurenina producida por las células a través de la ruta catabólica del triptófano. La toxicidad celular debida al efecto del tratamiento del compuesto se midió utilizando el reactivo CellTiter-Glo® (CTG) (Promega Corporation, Madison, WI), que se basa en la detección luminiscente de ATP, un indicador de células metabólicamente activas.

15 En preparación para los ensayos, los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3 veces en DMSO a partir de una concentración superior típica de 5 mM y se sembraron a 0,5 µl en placas de cultivo de tejidos de fondo transparente, de poliestireno, de 384 pocillos con tapas (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria) para generar curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos. Los pocillos de control bajo (0 % de quinurenina o 100 % de citotoxicidad) contenían 0,5 µl de

DMSO en presencia de células HeLa no estimuladas (-IFN- γ) para el ensayo de espectrometría de masas o 0,5 μ l de DMSO en ausencia de células para el ensayo de citotoxicidad y los pocillos de alto control (100 % de quinurenina o 0 % de citotoxicidad) contenían 0,5 μ l de DMSO en presencia de células HeLa estimuladas (+IFN- γ) tanto para los ensayos de espectrometría de masas como de citotoxicidad.

- 5 Las reservas congeladas de células HeLa se lavaron y recuperaron en medio DMEM con alto contenido de glucosa con HEPES (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) suplementado con suero bovino fetal (FBS) certificado al 10 % v/v (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) y solución antibiótica de penicilina-estreptomina 1X (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA). Las células se diluyeron hasta 100.000 células/ml en el medio DMEM suplementado. Se agregaron 50 μ l bien sea de suspensión celular, para el ensayo de espectrometría de masas, o
- 10 medio solo, para el ensayo de citotoxicidad, a los pocillos de control bajo, en las placas de compuesto de 384 pocillos previamente preparadas, lo que dio como resultado 5.000 células/pocillo o 0 células/pocillo respectivamente. Se añadió IFN- γ a la suspensión de células restante a una concentración final de 10 nM y se añadieron 50 μ l de las células estimuladas a todos los pocillos restantes en las placas de compuesto de 384 pocillos. Las placas, con tapas, se colocaron luego en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % a 37 °C durante 2 días.
- 15 Después de la incubación, las placas de 384 pocillos se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Para el ensayo de citotoxicidad, se preparó CellTiter-Glo® de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se agregaron 10 μ l a cada pocillo de la placa. Después de una incubación de veinte minutos a temperatura ambiente, se leyó la luminiscencia en un lector EnVision® Multilabel Reader (PerkinElmer Inc., Waltham, MA). Para el ensayo de espectrometría de masas, se añadieron 10 μ l de sobrenadante de cada pocillo de
- 20 las placas tratadas con compuesto a 40 μ l de acetonitrilo, que contenían 10 μ M de un estándar interno para normalización, en placas de 384 pocillos de polipropileno con fondo en V (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria) para extraer los analitos orgánicos. Después de la centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos, se añadieron 10 μ l de cada pocillo de las placas de extracción de acetonitrilo a 90 μ l de H₂O destilada estéril en placas de fondo en V de polipropileno de 384 pocillos para el análisis de quinurenina y el estándar interno en el RapidFire 300 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) y 4000 QTRAP MS (SCIEX, Framingham, MA). Los datos de MS se integraron utilizando el software RapidFire Integrator de Agilent Technologies, y los datos se normalizaron para el análisis como una relación de quinurenina al estándar interno.
- 25

- Los datos para las respuestas a las dosis en el ensayo de espectrometría de masas se representaron como % de inhibición de IDO1 versus la concentración del compuesto después de la normalización utilizando la fórmula $100 - (100 * ((U - C_2) / (C_1 - C_2)))$, donde U era el valor desconocido, C1 fue el promedio de los pocillos de control alto (100 % de quinurenina; 0 % de inhibición) y C2 fue el promedio de los pocillos de control bajo (0 % de quinurenina; 100 % de inhibición). Los datos para las respuestas a la dosis en el ensayo de citotoxicidad se representaron como % de citotoxicidad versus la concentración del compuesto después de la normalización utilizando la fórmula $100 - (100 * ((U - C_2) / (C_1 - C_2)))$, donde U era el valor desconocido, C1 fue el promedio de los pocillos de control alto (0 % de citotoxicidad) y C2 fue el promedio de los pocillos de control bajo (100 % de citotoxicidad).
- 30
- 35

El ajuste de la curva se realizó con la ecuación $y = A + ((B - A) / (1 + (10^{(x - C)} / D)))$, donde A fue la respuesta mínima, B fue la respuesta máxima, C fue el log(XC₅₀) y D fue la pendiente de la colina. Los resultados para cada compuesto de prueba se registraron como valores de pIC₅₀ para el ensayo de espectrometría de masas y como valores de pCC₅₀ para el ensayo de citotoxicidad (-C en la ecuación anterior).

40 Ejemplo 23

- Ensayo PBMC IDO1: Datos mostrados en la Tabla 2. Los compuestos de la presente invención se probaron mediante ensayos celulares de alto rendimiento utilizando la detección de quinurenina mediante espectrometría de masas y citotoxicidad como puntos finales. Para los ensayos de espectrometría de masas y citotoxicidad, se estimularon células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) (PB003F; AICells®, Alameda, CA) con interferón- γ humano
- 45 (IFN- γ) (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO) y lipopolisacárido de *Salmonella minnesota* (LPS) (Invivogen, San Diego, CA) para inducir la expresión de indolamina 2, 3-dioxigenasa (IDO1). Los compuestos con propiedades inhibitoras de IDO1 disminuyeron la cantidad de quinurenina producida por las células a través de la ruta catabólica del triptófano. La toxicidad celular debida al efecto del tratamiento del compuesto se midió utilizando el reactivo CellTiter-Glo® (CTG) (Promega Corporation, Madison, WI), que se basa en la detección luminiscente de ATP, un
- 50 indicador de células metabólicamente activas.

- En preparación para los ensayos, los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3 veces en DMSO a partir de una concentración superior típica de 5 mM y se sembraron a 0,5 μ l en placas de cultivo de tejidos de fondo transparente, de poliestireno, de 384 pocillos con tapas (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria) para generar curvas de respuesta a la dosis de 11 puntos. Los pocillos de control bajo (0 % de quinurenina o 100 % de citotoxicidad) contenían bien sea
- 55 0,5 μ l de DMSO en presencia de PBMCs no estimuladas (-IFN- γ /LPS) para el ensayo de espectrometría de masas o 0,5 μ l de DMSO en ausencia de células para el ensayo de citotoxicidad, y los pocillos de control alto (100 % de quinurenina o 0 % de citotoxicidad) contenían 0,5 μ l de DMSO en presencia de PBMCs estimuladas (+ IFN- γ /+ LPS) tanto para los ensayos de espectrometría de masas como de citotoxicidad.

Las reservas congeladas de PBMCs se lavaron y recuperaron en medio RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) suplementado con suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 % v/v (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) y solución antibiótica de penicilina-estreptomicina 1X (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA). Las células se diluyeron hasta 1.000.000 de células/ml en el medio RPMI 1640 suplementado. Se agregaron 50 μ l bien sea de suspensión celular, para el ensayo de espectrometría de masas, o medio solo, para el ensayo de citotoxicidad, a los pocillos de control bajo, en las placas de compuesto de 384 pocillos previamente preparadas, lo que resultó en 50.000 células/pocillo o 0 células/pocillo respectivamente. Se añadieron IFN- γ y LPS a la suspensión celular restante a concentraciones finales de 100 ng/ml y 50 ng/ml respectivamente, y se añadieron 50 μ l de las células estimuladas a todos los pocillos restantes en las placas de compuesto de 384 pocillos. Las placas, con tapas, se colocaron luego en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % a 37 °C durante 2 días.

Después de la incubación, las placas de 384 pocillos se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Para el ensayo de citotoxicidad, se preparó CellTiter-Glo® de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se agregaron 40 μ l a cada pocillo de la placa. Después de una incubación de veinte minutos a temperatura ambiente, se leyó la luminiscencia en un lector EnVision® Multilabel Reader (PerkinElmer Inc., Waltham, MA). Para el ensayo de espectrometría de masas, se añadieron 10 μ l de sobrenadante de cada pocillo de las placas tratadas con compuesto a 40 μ l de acetonitrilo, que contenían 10 μ M de un estándar interno para normalización, en placas de 384 pocillos de polipropileno con fondo en V (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria) para extraer los analitos orgánicos. Después de la centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos, se añadieron 10 μ l de cada pocillo de las placas de extracción de acetonitrilo a 90 μ l de H₂O destilada estéril en placas de fondo en V de polipropileno de 384 pocillos para el análisis de quinurenina y el estándar interno en el RapidFire 300 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) y 4000 QTRAP MS (SCIEX, Framingham, MA). Los datos de MS se integraron utilizando el software RapidFire Integrator de Agilent Technologies, y los datos se normalizaron para el análisis como una relación de quinurenina al estándar interno.

Los datos para las respuestas a las dosis en el ensayo de espectrometría de masas se representaron como % de inhibición de IDO1 versus la concentración del compuesto después de la normalización utilizando la fórmula $100 - (100 * ((U - C_2) / (C_1 - C_2)))$, donde U era el valor desconocido, C1 fue el promedio de los pocillos de control alto (100 % de quinurenina; 0 % de inhibición) y C2 fue el promedio de los pocillos de control bajo (0 % de quinurenina; 100 % de inhibición). Los datos para las respuestas a la dosis en el ensayo de citotoxicidad se representaron como % de citotoxicidad versus la concentración del compuesto después de la normalización utilizando la fórmula $100 - (100 * ((U - C_2) / (C_1 - C_2)))$, donde U era el valor desconocido, C1 fue el promedio de los pocillos de control alto (0 % de citotoxicidad) y C2 fue el promedio de los pocillos de control bajo (100 % de citotoxicidad).

El ajuste de la curva se realizó con la ecuación $y = A + ((B - A) / (1 + (10^{(x - C)} / D)))$, donde A fue la respuesta mínima, B fue la respuesta máxima, C fue el log(XC₅₀) y D fue la pendiente de la colina. Los resultados para cada compuesto de prueba se registraron como valores de pIC₅₀ para el ensayo de espectrometría de masas y como valores de pCC₅₀ para el ensayo de citotoxicidad (-C en la ecuación anterior).

Aunque la invención se ha mostrado y descrito anteriormente con referencia a algunas realizaciones, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención.

Por ejemplo, para los propósitos de construcción de la reivindicación, no se pretende que las reivindicaciones expuestas aquí más adelante se interpreten de forma más restringida que el lenguaje literal de las mismas y, por tanto, no se pretende que las realizaciones ejemplares de la memoria descriptiva se lean en las reivindicaciones. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención se ha descrito a manera de ilustración y no como limitaciones del ámbito de las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención está limitada únicamente por las siguientes reivindicaciones.

1) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, Vaeth M, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 16;146(2):87-95.

2) Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55.

3) Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, Robinson J, Huang Y, Epling L, Martin JN, Deeks SG, Meinert CL, Van Natta ML, Jabs DA, Lederman MM. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2014 Oct 15; 210(8):1228-38.

4) Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, Plants J, Seth A, Wilson CC, Deeks SG, Lederman MM, Landay AL. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis.* 2014 Oct 15; 210(8): 1248-59.

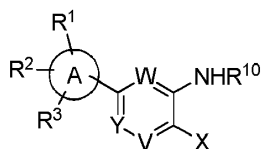
5) Byakwaga H, Boum Y 2nd, Huang Y, Muzoora C, Kembabazi A, Weiser SD, Bennett J, Cao H, Haberler JE, Deeks SG, Bangsberg DR, McCune JM, Martin JN, Hunt PW. The kynurenine pathway of tryptophan catabolism, CD4+ T-cell recovery, and mortality among HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2014 Aug 1; 210(3):383-91.

6) Pearson JT, Siu S, Meiningner DP, Wienkers LC, Rock DA. In vitro modulation of cytochrome P450 reductase supported indoleamine 2,3-dioxygenase activity by allosteric effectors cytochrome b(5) and methylene blue. *Biochemistry* 49, 2647-2656 (2010).

REIVINDICACIONES

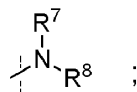
1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:

(I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 X es

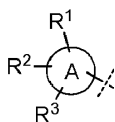


W es CR⁴;

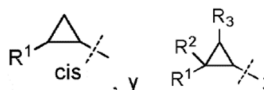
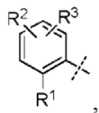
Y es CR⁵;

V es CR⁶;

10



se selecciona de un grupo que consiste en las siguientes estructuras:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, tetrazol-5-ilo, -NHSO₂R¹¹, y -CONHSO₂R¹²;

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -Cl, -F, y -OCH₃;

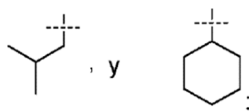
15 R³ es -H;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -H y -F;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H y -F;

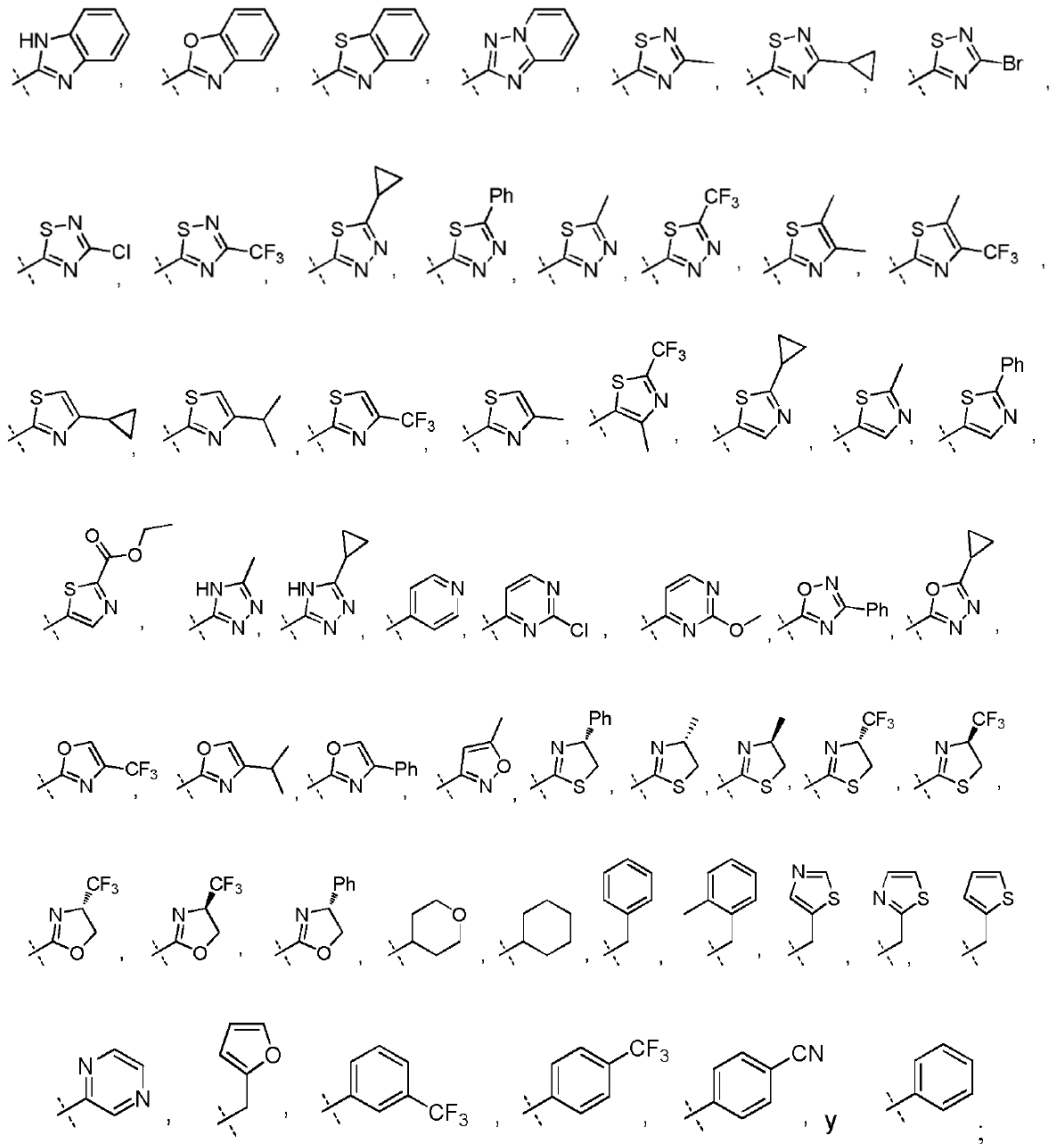
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en -H, -F, y -Cl;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



20

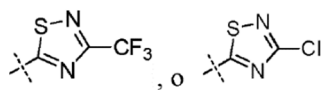
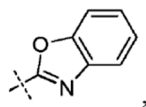
R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



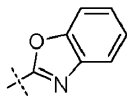
R¹¹ es -CH₃;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CF₃, y -C₃H₅.

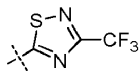
- 5 2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de -CO₂H o tetrazol-5-ilo.
3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R¹⁰ se selecciona de



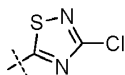
4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R^{10} es



5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R¹⁰



6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que R¹⁰ es



- 5 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido cis-2-(3-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
 - ácido cis-2-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
 - ácido cis-2-(3-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
 - ácido cis-2-(3-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4-(ciclohexil(isobutil)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
- 10 e. ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((4-feniloxazol-2-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico
- ácido cis-2-(4-(ciclohexil(isobutil)amino)-3-((3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxílico, sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético
 - ácido 3'-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
 - ácido 3'-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
- 15 i. ácido 3'-((3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
- N³-(3-cloro-1,2,4-tiadiazol-5-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
 - N³-(benzo[d]oxazol-2-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
 - N⁴,N⁴-diisobutil-N³-(5-metilisoxazol-3-il)-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
- 20 m. (E)-N-(5-(but-2-en-1-il)-4-propoxi-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-2-amina de 2,2,2-trifluoroacetato
- N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-N³-(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
 - N³-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N⁴-ciclohexil-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina
 - ácido 4'-(ciclohexil(isobutil)amino)-3'-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico
 - N⁴-ciclohexil-N³-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N⁴-isobutil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-diamina.
- 25 8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en terapia.
9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención y/o el tratamiento del VIH; incluida la prevención de la progresión del SIDA y la inmunosupresión general.
- 30 10. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.