

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 856**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 498/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/423</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4355</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 263/57</b>	(2006.01)		
<b>C07D 491/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2016 PCT/US2016/062730**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17087777**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2016 E 16805690 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022 EP 3377488**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

**19.11.2015 US 201562257342 P**  
**06.05.2016 US 201662332632 P**  
**08.09.2016 US 201662385099 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.11.2022**

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)**  
**1801 Augustine Cut-Off**  
**Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**LI, JINGWEI;**  
**WU, LIANGXING y**  
**YAO, WENQING**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 928 856 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos heterocíclicos como inmunomoduladores

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente solicitud se refiere a compuestos farmacéuticamente activos. La divulgación proporciona compuestos así como sus composiciones y sus usos. Los compuestos modulan la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo enfermedades infecciosas y cáncer.

**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El sistema inmunitario desempeña un papel importante en el control y erradicación de enfermedades como el cáncer. Sin embargo, las células cancerosas a menudo desarrollan estrategias para evadir o inhibir el sistema inmunitario para favorecer su crecimiento. Uno de estos mecanismos es la alteración de la expresión de moléculas coestimuladoras y coinhibidoras expresadas en células inmunes (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). El bloqueo de la señalización de un punto de control inmunitario inhibitor, como PD-1, ha demostrado ser una modalidad de tratamiento prometedora y eficaz.

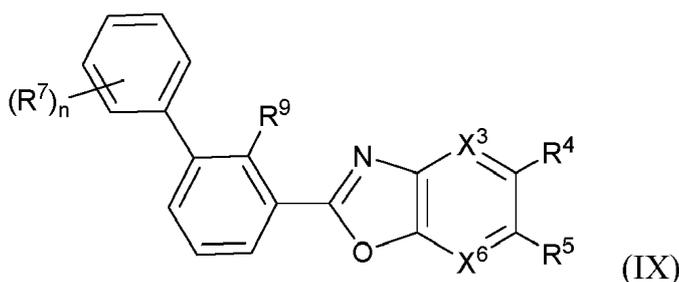
La muerte celular programada-1 (PD-1), también conocida como CD279, es un receptor de superficie celular expresado en células T activadas, células T asesinas naturales, células B y macrófagos (Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki y Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Funciona como un sistema de retroalimentación negativa intrínseca para prevenir la activación de las células T, que a su vez reduce la autoinmunidad y promueve la autotolerancia. Además, también se sabe que PD-1 desempeña un papel crítico en la supresión de la respuesta de células T específicas de antígeno en enfermedades como el cáncer y la infección viral (Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow et al, J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

La estructura de PD-1 consiste de un dominio de tipo variable de inmunoglobulina extracelular seguido de una región transmembrana y un dominio intracelular (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). El dominio intracelular contiene dos sitios de fosforilación localizados en un motivo inhibitor basado en tirosina inmunorreceptor y un motivo conmutador basado en tirosina inmunorreceptor, lo que sugiere que PD-1 regula negativamente las señales mediadas por el receptor de células T. PD-1 tiene dos ligandos, PD-L1 y PD-L2 (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), y difieren en sus patrones de expresión. La proteína de PD-L1 se regula por incremento en macrófagos y células dendríticas en respuesta al tratamiento con lipopolisacáridos y GM-CSF, y en células T y células B tras la señalización del receptor de células T y del receptor de células B. PD-L1 también se expresa en gran medida en casi todas las células tumorales, y la expresión aumenta adicionalmente después del tratamiento con IFN $\gamma$  (Iwai et al, PNAS 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, Cancer Res 2004, 64(3):1140-5). De hecho, se ha demostrado que el estado de expresión de PD-L1 en el tumor es un pronóstico en múltiples tipos de tumores (Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). La expresión de PD-L2, por el contrario, está más restringida y se expresa principalmente por células dendríticas (Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73). La ligación de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 en células T suministra una señal que inhibe la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ , así como la proliferación celular inducida por la activación del receptor de células T (Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al., J Exp Med 2000, 192(7): 1027-34). El mecanismo implica el reclutamiento de SHP-2 o SHP-1 fosfatasas para inhibir la señalización del receptor de células T como la fosforilación de Syk y Lck (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). La activación del eje de señalización de PD-1 también atenúa la fosforilación del bucle de activación de PKC- $\theta$ , que es necesaria para la activación de las vías NF- $\kappa$ B y API, y para la producción de citoquinas como IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF (Sharpe et al., Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter et al., Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al., J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

Varias líneas de evidencia de estudios preclínicos en animales indican que PD-1 y sus ligandos regulan negativamente las respuestas inmunes. Se ha demostrado que los ratones deficientes en PD-1 desarrollan glomerulonefritis de tipo lupus y miocardiopatía dilatada (Nishimura et al, Immunity 1999, 11: 141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-222). Usando un modelo de LCMV de infección crónica, se ha demostrado que la interacción de PD-1/PD-L1 inhibe la activación, expansión y adquisición de funciones efectoras de las células T CD8 específicas del virus (Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). Juntos, estos datos apoyan el desarrollo de un enfoque terapéutico para bloquear la cascada de señalización inhibitora mediada por PD-1 para aumentar o "rescatar" la respuesta de las células T. Por consiguiente, hay una necesidad de nuevos compuestos que bloqueen la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1. Se hace referencia adicional a la WO2013/033901.

**SUMARIO**

La presente invención proporciona, entre otras cosas, un compuesto de fórmula (IX):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde las variables constituyentes se definen en la presente y en las reivindicaciones.

15 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

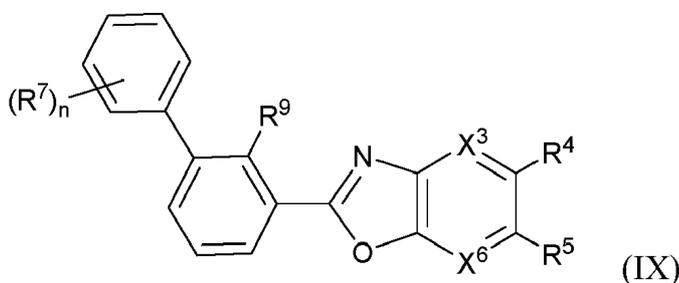
20 La presente invención proporciona además un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o una composición de la invención para su uso en métodos para inhibir la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 *in vitro*.

25 La presente divulgación proporciona además un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### 30 I. Compuestos

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IX):



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

X<sup>3</sup> es N o CR<sup>3</sup>;

X<sup>6</sup> es N o CR<sup>6</sup>;

R<sup>9</sup> es CH<sub>3</sub> o CN;

50 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>, con la condición de que por lo menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> sea distinto de H;

60 o dos sustituyentes R<sup>7</sup> adyacentes en el anillo de fenilo, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo cicloalquilo C<sub>5-6</sub> fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado y el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos (como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo

fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C<sub>5-6</sub> fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

5 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>a</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>d</sup>;

10 cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>d</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

15 cada sustituyente R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>b</sup> están cada uno además opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> seleccionados independientemente;

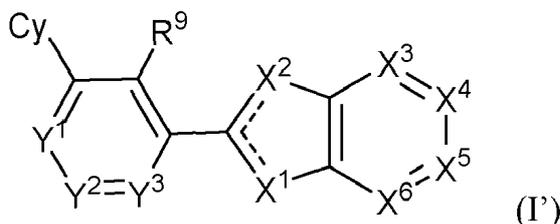
20 cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>c</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>f</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, N, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>f</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>n</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halo, N, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

25 cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>g</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub> de R<sup>p</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

30 o dos sustituyentes cualquiera de R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>,

alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>h</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>j</sup> seleccionados independientemente de cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>j</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; o dos grupos R<sup>h</sup> unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tomados junto con el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S; o dos sustituyentes R<sup>c</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>g</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>o</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; cada R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub> de R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>; cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R<sup>12</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>; y el subíndice n es un número entero de 1, 2, 3, 4 o 5.

La presente divulgación también describe, entre otras cosas, compuestos de Fórmula (I'):



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

uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es O o S y el otro de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> es N, CR<sup>1</sup> o CR<sup>2</sup>;  
 X<sup>3</sup> es N o CR<sup>3</sup>;  
 X<sup>4</sup> es N o CR<sup>4</sup>;  
 X<sup>5</sup> es N o CR<sup>5</sup>;  
 X<sup>6</sup> es N o CR<sup>6</sup>;  
 por lo menos uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> es N;  
 Y<sup>1</sup> es N o CR<sup>8a</sup>;  
 Y<sup>2</sup> es N o CR<sup>8b</sup>;  
 Y<sup>3</sup> es N o CR<sup>8c</sup>;  
 Cy es arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>7</sup> seleccionados

independientemente;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  y  $R^{8c}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , halo, CN, OR<sup>10</sup>, haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NHOR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(=NR<sup>10</sup>)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, en donde cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , en donde el alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{10}$  y  $R^{8c}$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>d</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>9</sup> es Cl, Br, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>11a</sup>, SR<sup>11</sup>, NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>11</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NHOR<sup>11</sup>, C(O)R<sup>11</sup>, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, OC(O)R<sup>11</sup>, OC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)R<sup>11</sup>, C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  de R<sup>9</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup>;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  de R<sup>11</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>11a</sup> se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ . Cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, NHOR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>a</sup>, OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NHR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)R<sup>a</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)R<sup>a</sup>, S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R<sup>b</sup>, con la condición de que por lo menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> sea distinto de H;

o dos sustituyentes R<sup>7</sup> adyacentes en el anillo Cy, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo fusionado de 5 a 7 miembros, un anillo de heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros o un anillo cicloalquilo  $C_{5-6}$  fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo fusionado de 5 a 7 miembros y el anillo heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo  $C_{5-6}$  fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>b</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de H, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$  de R<sup>a</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>d</sup>;

cada R<sup>d</sup> se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4-}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4-}$ , CN, NH<sub>2</sub>,

NHOR<sup>e</sup>, OR<sup>e</sup>, SR<sup>e</sup>, C(O)R<sup>e</sup>, C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, C(O)OR<sup>e</sup>, OC(O)R<sup>e</sup>, OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NHR<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>e</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>C(=NCN)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)R<sup>e</sup>, S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, de R<sup>d</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

5 cada sustituyente R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHOR<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, SR<sup>c</sup>, C(O)R<sup>c</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, OC(O)R<sup>c</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>c</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NHR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)R<sup>c</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup> de R<sup>b</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> seleccionados independientemente;

10 cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup> de R<sup>c</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>f</sup> seleccionados independientemente de C<sub>1-4</sub> alquilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, halo, CN, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup> de R<sup>f</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>n</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halo, CN, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>;

20 cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup> de R<sup>g</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, halo, CN, NHOR<sup>i</sup>, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NOH)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NCN)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup> y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup> de R<sup>p</sup> está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

30 o dos sustituyentes R<sup>a</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NOH)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NCN)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup>, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub><sup>-</sup> de cada uno de los R<sup>h</sup> está cada uno además opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>l</sup> seleccionados independientemente de cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros,

heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2,4</sub>, alquino C<sub>2,4</sub>, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, alqueno C<sub>2,4</sub>, alquino C<sub>2,4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>j</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; o dos grupos R<sup>h</sup> unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tomados junto con el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S;

o dos sustituyentes R<sup>c</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>g</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>i</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R<sup>k</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

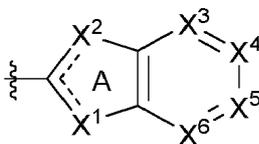
o dos sustituyentes R<sup>o</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

cada R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros heterocicloalquilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2,4</sub> y alquino C<sub>2,4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2,4</sub> y alquino C<sub>2,4</sub> de R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R<sub>12</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>;

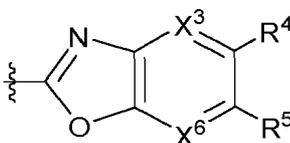
=====

es un enlace sencillo o un enlace doble para mantener que el anillo A siga siendo aromático; cuando la fracción

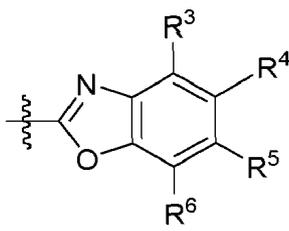


en la Fórmula (I') es 2-benzoxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, Cl, Br y fenilo, Cy no es 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-metil-2-benzoxazolilo o 2-oxopirrolidinilo sustituido con -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)Oalquilo C<sub>1-2</sub> o -C(O)Cl; y el compuesto no es 1-[3-(6-Cloro-2-benzoxazolil)-5-(3,5-dimetilfenil)-4-piridinil]-4-piperidinamina.

En algunas realizaciones, la fracción:



es:



5  
10 en donde los sustituyentes  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones,  $R^3$  y  $R^5$  son cada uno H.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $X^3$  es CH,  $R^5$  es CH y  $X^6$  es  $CR^6$ .

En algunas realizaciones,  $R^9$  es CN.

20 En algunas realizaciones,  $R^9$  es  $CH_3$  o CN. En algunas realizaciones,  $R^9$  es  $CH_3$ . En algunas realizaciones,  $R^9$  es CN.

En algunas realizaciones,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno H.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IX,  $X^6$  es CH,  $R^5$  es H y  $X^3$  es N.

25 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $X^3$  es N,  $R^5$  es H y  $X^6$  es  $CR^6$ . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $X^3$  es CH y  $X^6$  es  $CR^6$ . En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $R^b$ . En ciertas realizaciones,  $R^b$  es  $NHR^c$  o  $NR^cR^c$ . En algunas realizaciones,  $R^b$  es  $NHR^c$ . En algunas realizaciones,  $R^b$  es  $NR^cR^c$ . En otras realizaciones,  $R^b$  es 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-ilo, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilo, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilo o 2-carboxipiperidin-1-ilo.

En otras realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con  $R^d$ . I.

35 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $R^4$  es  $-CH_2R^b$ . En ciertas realizaciones,  $R^b$  es  $NHR^c$  o  $NR^cR^c$ . En algunas realizaciones,  $R^b$  es  $NHR^c$ . En algunas realizaciones,  $R^c$  es alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 sustituyente  $R^d$ . En algunas realizaciones,  $R^b$  es  $NR^cR^c$ . En algunas realizaciones, dos sustituyentes  $R^c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^h$  seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, dos sustituyentes  $R^c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con 1 sustituyente  $R^h$ . En otras realizaciones,  $R^b$  es 2-hidroxiethylamino, 2-hidroxiethyl(metil)amino, 2-carboxipiperidin-1-ilo, (cianometil)amino, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilo, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilo o 2-carboxipiperidin-1-ilo.

45 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $R^4$  es 2-hidroxiethylaminometilo, 2-hidroxiethyl(metil)aminometilo, 2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (cianometil)aminometilo, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo o 2-carboxipiperidin-1-ilmetilo. En otras realizaciones,  $R^4$  es 2-hidroxiethylaminometilo, 2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo o (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo. En otras realizaciones,  $R^4$  es 2-hidroxiethylaminometilo. En otras realizaciones,  $R^4$  es 2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo o (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo. En otras realizaciones,  $R^4$  es 2-hidroxiethylaminometilo, 2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (3-Cianofenil)metoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 2-morfolino-4-iletoxi o piridin-2-ilmetoxi.

50 En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente 2-hidroxiethylaminometilo, 2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidin-1-ilmetilo, (3-cianofenil)metoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 2-morfolino-4-iletoxi o piridin-2-ilmetoxi.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $R^6$  es H, halo o  $CH_3$ .

60 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $R^6$  es H o  $CH_3$ .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula IX,  $R^6$  es H.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula IX,  $R^6$  es  $CH_3$ .

65 Se aprecia además que ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el

contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización (mientras que se pretende que las realizaciones se combinen como si estuvieran escritas en forma dependiente múltiple). Por el contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, ciertas características de los compuestos se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que tal divulgación incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" describa individualmente (sin limitación) metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.

El término "de n miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en una fracción donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidino es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, pueden describirse variables que definen grupos de enlace divalentes. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto la forma directa como la inversa del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- incluye tanto -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- como -(CR'R'')<sub>n</sub>NR- y se pretende que divulgue cada una de las formas individualmente. Donde la estructura requiere un grupo de enlace, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición de grupo de Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquilenilo o grupo arilenilo de enlace, respectivamente.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente al hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, por ejemplo, mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustitución, donde se permita dicha sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado da como resultado una molécula químicamente estable. La frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. El término "sustituido" significa que se elimina un átomo de hidrógeno y se reemplaza por un sustituyente. Un único sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno.

El término "C<sub>n-m</sub>" indica un intervalo que incluye los puntos finales, donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-6</sub> y similares.

El término "alquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo alquilo que tiene de n a m átomos de carbono. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de fracciones alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores como 2-metil-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

El término "alquilenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alquilenilo corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilenilo al resto del compuesto. El término "alquilenilo C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de n a m carbonos. En algunas realizaciones, la fracción alquilenilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

El término "alquinilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Un grupo alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "alquinilo C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de n a m carbonos. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, la fracción alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

El término "alquileo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace alquilo divalente. Un grupo alquileo corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H reemplazados por puntos de unión del grupo alquileo al resto del compuesto. El término "alquileo C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo alquileo que tiene de n a m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metil-propan-1,3-diilo y similares.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *t*-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH<sub>2</sub>.

El término "carbamilo", se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH<sub>2</sub>.

El término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(=O)-, que también puede escribirse como C(O).

El término "ciano" o "nitrilo" se refiere a un grupo de fórmula -C≡N, que también puede escribirse como -CN.

Los términos "halo" o "halógeno", usados solos o en combinación con otros términos, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas realizaciones, los grupos halo son F.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno. El término "haloalquilo C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>n-m</sub> que tiene de n a m átomos de carbono y de por lo menos uno hasta {2(n + m)+1} átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>Fs, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

El término "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo, en donde el grupo haloalquilo es como se ha definido anteriormente. El término "haloalcoxi C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo haloalcoxi, cuyo grupo haloalquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno como un sustituyente divalente, que forma un grupo carbonilo cuando está unido al carbono, o unido a un heteroátomo que forma un grupo sulfóxido o sulfona, o un grupo *N*-óxido. En algunas realizaciones, los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes oxo (=O).

El término "sulfido" se refiere a un átomo de azufre como un sustituyente divalente, que forma un grupo tiocarbonilo (C=S) cuando se une al carbono.

El término "aromático" se refiere a un carbociclo o heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen carácter aromático (es decir, que tienen (4n + 2) electrones π (pi) deslocalizados donde n es un número entero).

El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados). El término "arilo C<sub>n-m</sub>" se refiere a un grupo arilo que tiene de n a m átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es naftilo.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado de azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N que forma el anillo en una fracción heteroarilo puede ser un *N*-óxido. En algunas

realizaciones, el heteroarilo tiene 5-14 átomos en el anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-10 átomos de anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos en el anillo y 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo de cinco miembros o de seis miembros. En otras realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo bicíclico fusionado de ocho, nueve o diez miembros. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo (piridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo (incluyendo 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- y 2,6-naftiridina), indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisoxazolilo, imidazo[1,2-*b*]tiazolilo, purinilo y similares.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos del anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1, 2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un anillo heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos en el anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos del anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado no aromático (monocíclico, bicíclico o policíclico), que incluye grupos alquilo y alqueno ciclados. El término "cicloalquilo C<sub>n-m</sub>" se refiere a un cicloalquilo que tiene de n a m átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos que forman el anillo (C<sub>3-7</sub>). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros de anillo, de 3 a 5 miembros de anillo o de 3 a 4 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> monocíclico. Los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede unirse a cualquier átomo que forma el anillo, incluyendo un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.1.1]hexanilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alqueno como parte de la estructura del anillo, que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo, y que tiene 4-10 miembros del anillo, 4-7 miembros del anillo o 4-6 miembros del anillo. Incluidos dentro del término "heterocicloalquilo" están los grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 4, 5, 6 y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos fusionados o que forman puentes). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los átomos de carbono que forman el anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido u otro enlace oxidado (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o S(O)<sub>2</sub>, N-óxido, etc.) o puede cuaternizarse un átomo de nitrógeno. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono que forma el anillo o un heteroátomo que forma el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces dobles. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede unirse a cualquier átomo que forma el anillo, incluyendo un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, azepanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, morfolino, 3-oxa-9-azaespiro[5.5]undecanilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, tropanilo y tiomorfolino.

En ciertos lugares, las definiciones o realizaciones se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos pueden unirse a cualquier

miembro del anillo siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de azetidín-3-ilo está unido en la posición 3.

5 Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Se incluyen todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. También pueden estar presentes en los  
10 compuestos descritos en la presente muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares, y en la presente invención se contemplan todos estos isómeros estables. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

15 La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sales, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos como ácido  $\beta$ -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de  $\alpha$ -metilbencilamina (por ejemplo, formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

20 La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna compactada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición de solvente de elución adecuada.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la configuración (*R*). En otras realizaciones, los compuestos tienen la configuración (*S*). En compuestos con más de un centro quiral, cada uno de los centros quirales en el compuesto puede ser independientemente (*R*) o (*S*), a menos que se indique lo contrario.

30 Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*-y 2*H*-isoindol y 1*H*-y 2*H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

35 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la invención pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas realizaciones, el compuesto incluye por lo menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden estar reemplazados o sustituidos por deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de deuterio. En  
40 la técnica se conocen los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos.

45 Como se usa en la presente, se pretende que el término "compuesto" incluya todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. El término también se refiere a los compuestos de la invención, independientemente de cómo se preparen, por ejemplo, sintéticamente, a través de un proceso biológico (por ejemplo, metabolismo o conversión enzimática), o una combinación de los mismos.

50 Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden aislarse. Cuando están en estado sólido, los compuestos descritos en la presente y las sales de los mismos pueden presentarse en varias  
55 formas y pueden, por ejemplo, tomar la forma de solvatos, incluyendo hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma en estado sólido, como un polimorfo o solvato, por lo que, a menos que se indique claramente lo contrario, debe entenderse que la referencia en la memoria descriptiva a compuestos y sales de los mismos abarca cualquier forma en estado sólido del compuesto.

60 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente

aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está por lo menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente un 50%, por lo menos aproximadamente un 60%, por lo menos aproximadamente un 70%, por lo menos aproximadamente un 80%, por lo menos aproximadamente un 90%, por lo menos aproximadamente un 95%, por lo menos aproximadamente un 97% o por lo menos aproximadamente un 99% en peso de los compuestos de la invención, o una sal de los mismos.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente 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 una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se entiende en la técnica y se refiere generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formadas, 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 métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse 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 solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente incluyen las formas de N-óxido.

## II. Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías sintéticas posibles, como las de los siguientes Esquemas.

Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar entre la temperatura de congelación del solvente y la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar los solventes adecuados para un paso de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se describe, por ejemplo, en Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6ª Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; y Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed., (Wiley, 2006).

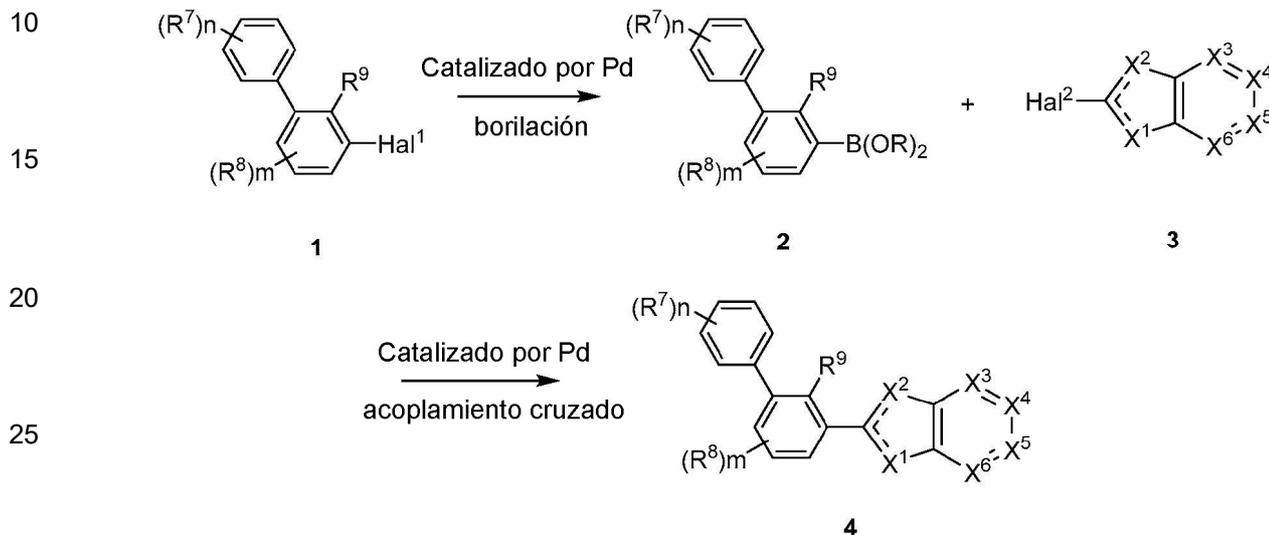
Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse mediante medios espectroscópicos, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o mediante métodos cromatográficos como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

Los Esquemas siguientes proporcionan una guía general en relación con la preparación de los compuestos

de la invención. Un experto en la técnica comprenderá que las preparaciones mostradas en los Esquemas pueden modificarse u optimizarse usando el conocimiento general de la química orgánica para preparar varios compuestos de la invención.

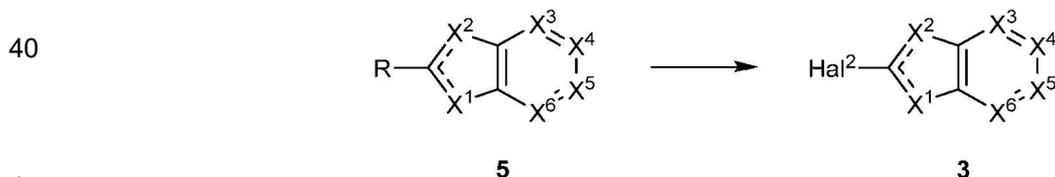
5 Los compuestos de Fórmula (I'), Fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, usando un proceso como se ilustra en los Esquemas 1-9.

**Esquema 1**



Los compuestos de Fórmula 4 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. El grupo halo (por ejemplo, Hal<sup>1</sup> = Cl, Br o I) de los compuestos de bifenilo 1 puede convertirse en los correspondientes ésteres borónicos 2 en condiciones estándar [por ejemplo, bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II)]. El acoplamiento de boronatos 2 con los heterociclos halogenados 3 (Hal<sup>2</sup> = I, Br o Cl) en condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) puede dar los compuestos heterobíciclicos 4.

**Esquema 2**



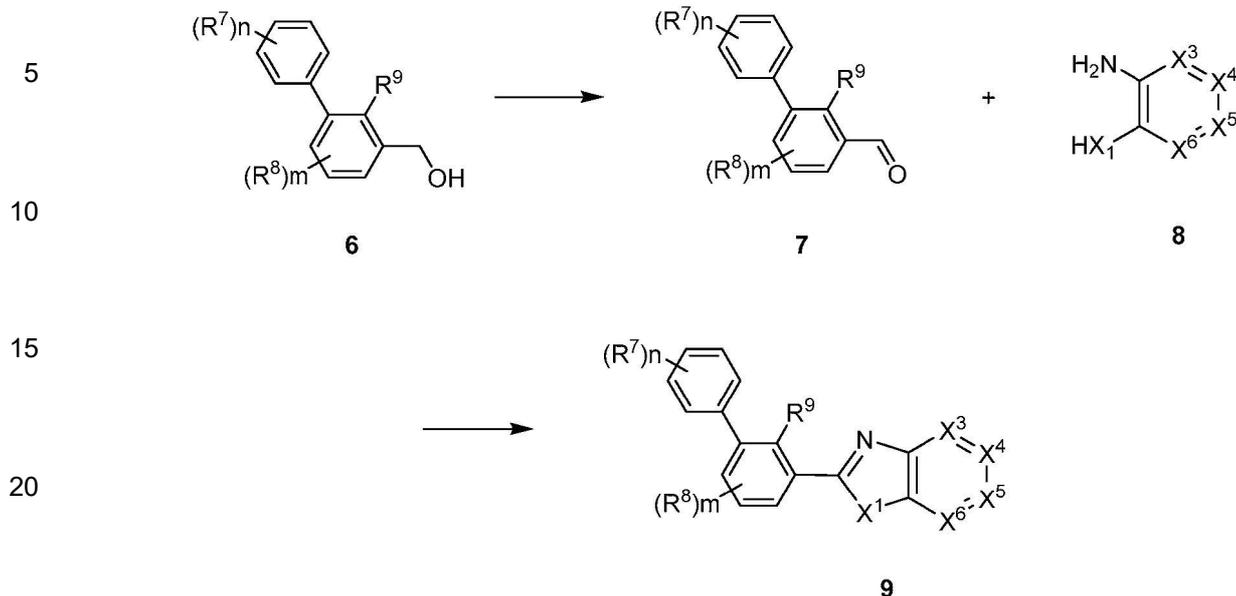
Los compuestos bicíclicos halogenados 3 (Hal<sup>2</sup> = I, Br o Cl) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2. Los compuestos bicíclicos 5 (por ejemplo, R = SiR'<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> etc.) pueden tratarse con electrófilos apropiados en condiciones adecuadas (por ejemplo, una combinación de una fuente de halógeno como N-yodosuccinimida con una fuente de fluoruro cuando R es SiR'<sub>3</sub>, o una combinación de una fuente de halógeno como yodo con nitrito de alquilo cuando R es NH<sub>2</sub>) para dar el compuesto 3.

55

60

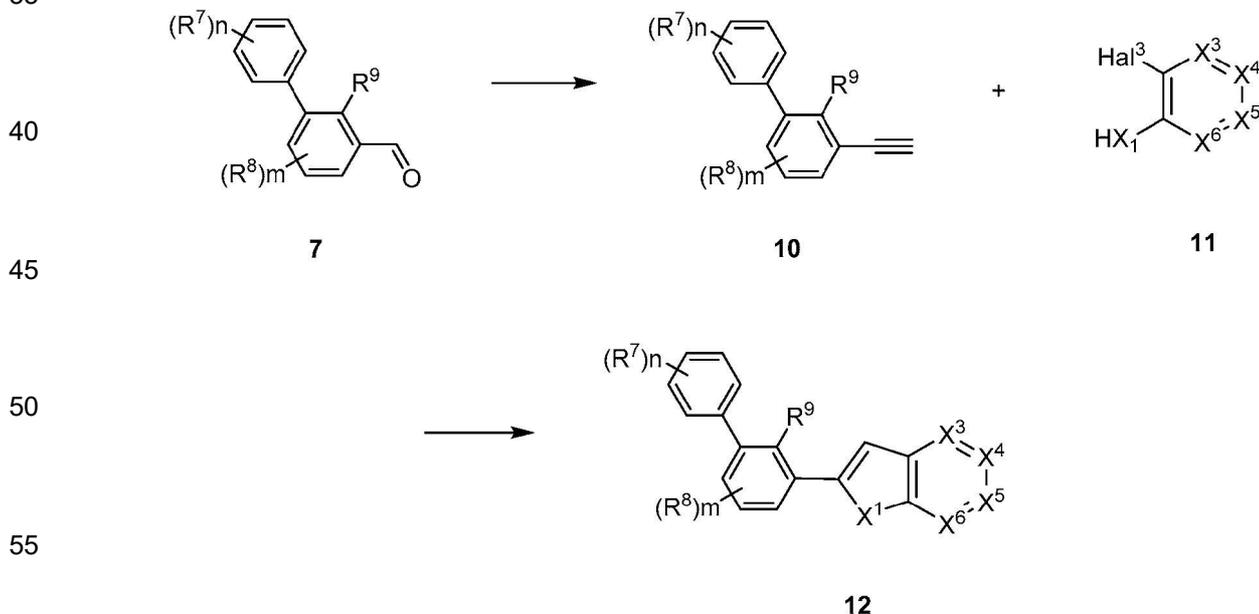
65

## Esquema 3



Los compuestos de Fórmula 9 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3. El grupo hidroxilo de metileno de los compuestos de bifenilo sustituidos 6 puede oxidarse al aldehído 7 correspondiente usando condiciones de oxidación estándar que incluyen, pero no se limitan a, oxidación de Dess-Martin, oxidación de tipo Swern. Ciclación de los aldehídos 7 con aminas heterocíclicas 8 (por ejemplo, X<sup>1</sup> = O o S) a temperatura adecuada y, opcionalmente, en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, Zn(OTf)<sub>2</sub>) para formar un producto intermedio ciclado que luego puede oxidarse (por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona como oxidante) para dar los compuestos bicíclicos aromáticos 9.

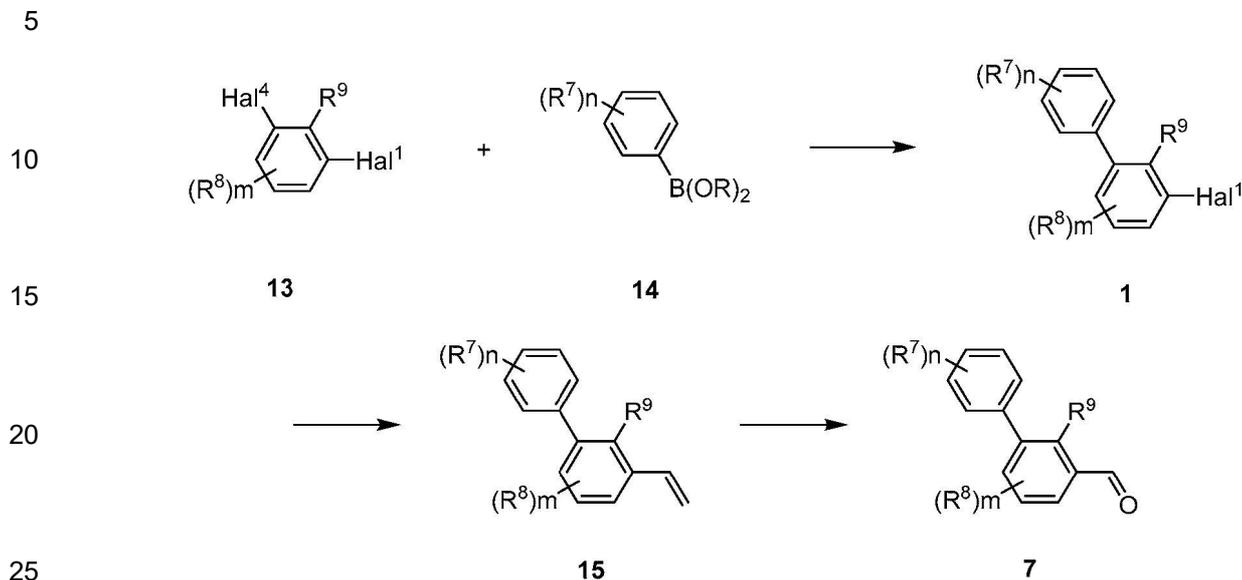
## Esquema 4



Los compuestos de Fórmula 12 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4. El grupo aldehído de los compuestos de bifenilo sustituidos 7 puede convertirse en el alquino terminal 10 correspondiente en condiciones de homologación de Seyferth-Gilbert usando dimetil diazo-2-oxopropilfosfonato (también conocido como reactivo Bestmann-Ohiro) en condiciones básicas (por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeOH). Los alquinos terminales 10 pueden reaccionar con haluros heterocíclicos 11 (por ejemplo, Hal<sup>3</sup> = Cl, Br, I; X<sup>1</sup> = O o S) en condiciones de acoplamiento de Sonogashira estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, sal de cobre (I) y una base adecuada como trietilamina o piridina) para formar un producto intermedio de alquino seguido de una ciclación

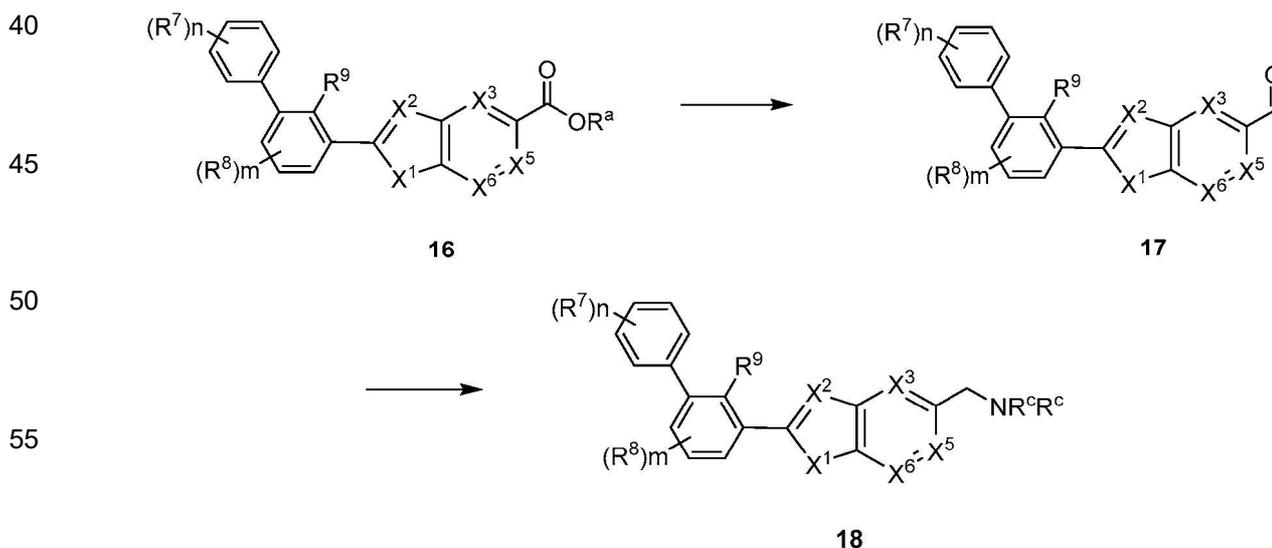
intramolecular in situ para dar los compuestos heterobíclicos **12**.

### Esquema 5



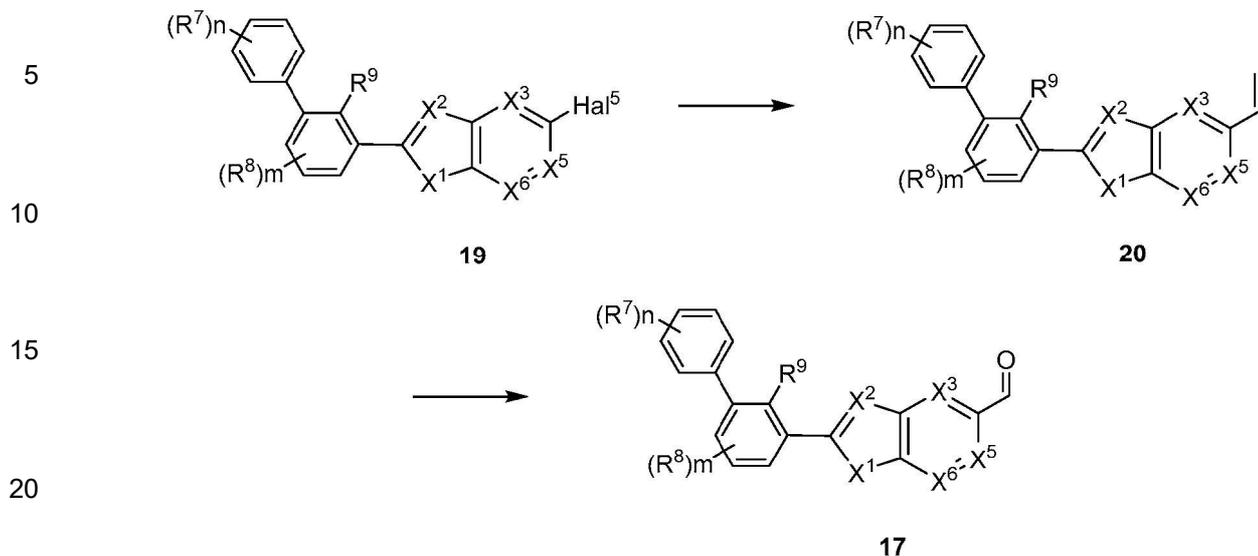
Los aldehídos de Fórmula 7 también pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 5**. El grupo Hal<sup>4</sup> (por ejemplo, Hal<sup>4</sup> = I o Br) de los bencenos sustituidos **13** puede acoplarse selectivamente con el éster fenilborónico sustituido **14** bajo el acoplamiento de Suzuki estándar (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) para producir los compuestos de biarilo **1**. Los compuestos de biarilo **1** pueden convertirse en compuestos de biarilo sustituidos con vinilo **15** en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándar. El grupo vinilo en los compuestos de biarilo **15** puede escindirse oxidativamente para formar aldehídos **7** en condiciones de dihidroxilación y luego de escisión in situ (por ejemplo, NaIO<sub>4</sub> en presencia de una cantidad catalítica de OsO<sub>4</sub>). Alternativamente, los compuestos de biarilo **1** pueden convertirse en productos intermedios organometálicos mediante intercambio de metal-halógeno seguido de inactivación con dimetilformamida (DMF) a baja temperatura para producir los aldehídos **7**.

### Esquema 6



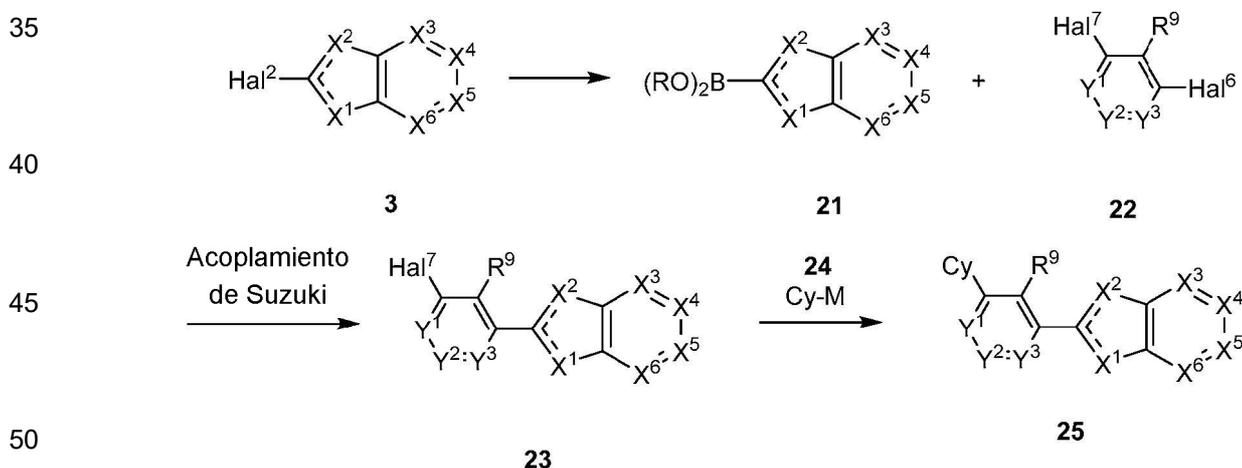
Los compuestos de heteroarilo de Fórmula **18** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 6**. Los ésteres de heteroarilo **16** pueden reducirse a aldehídos **17** a través de una secuencia de reducción (por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub> o LiBH<sub>4</sub> como reactivos reductores) y luego oxidación (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin como oxidante). Luego, los aldehídos **17** reaccionan con una variedad de aminas en condición de aminación reductora estándar (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio como reactivos reductores) para generar los compuestos de fórmula **18**.

## Esquema 7



Alternativamente, los aldehídos **17** también pueden prepararse a partir de haluros de heteroarilo **19** (por ejemplo, Hal<sup>5</sup> = Cl, Br o I) como se esboza en el **Esquema 7**. El grupo halo en los compuestos **19** puede convertirse en grupos vinilo, formando olefinas **20**, en condición de acoplamiento de Suzuki estándar (por ejemplo, éster de pinaco de ácido vinilborónico en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada). Los grupos vinilo en los compuestos **20** pueden escindirse oxidativamente por NaIO<sub>4</sub> en presencia de una cantidad catalítica de OsO<sub>4</sub> para formar aldehídos **17**.

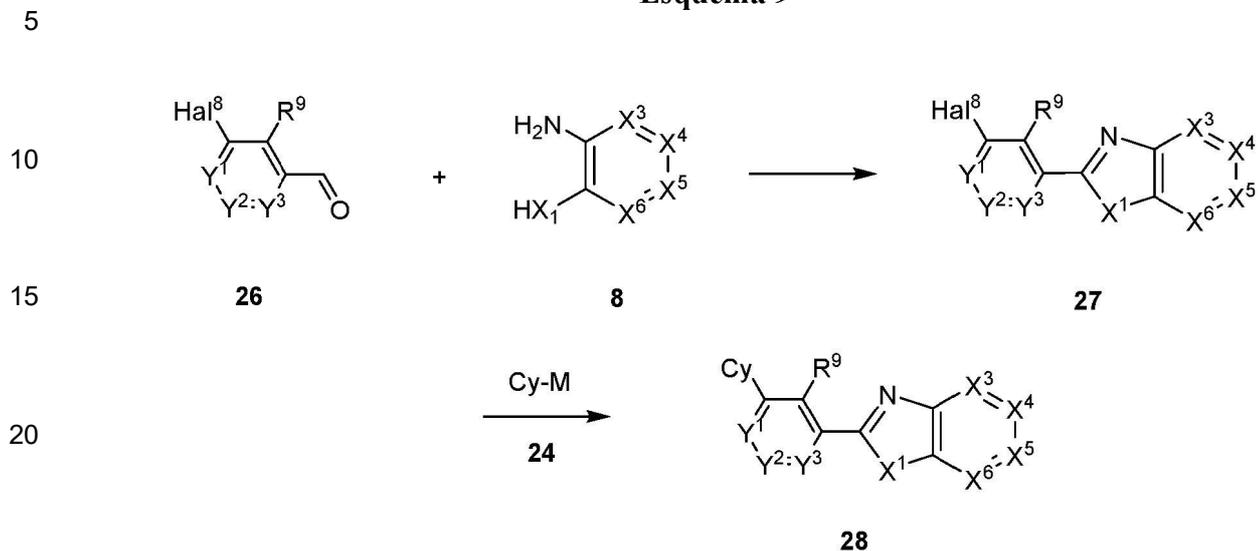
## Esquema 8



Los compuestos de Fórmula **25** pueden prepararse usando los procedimientos descritos en el Esquema **8**. El grupo halo (por ejemplo, Hal<sup>2</sup> = Cl, Br, I) de los compuestos de heteroarilo **3** puede convertirse en los ésteres borónicos **21** en condiciones estándar [por ejemplo, en el presencia de bis(pinacolato)diboro y un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio(II)]. El acoplamiento selectivo de boronatos **21** con haluros de arilo **22** (por ejemplo, Hal<sup>6</sup> = Cl, Br, I) en condiciones de acoplamiento de Suzuki adecuadas (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) puede dar los compuestos bicyclicos **23**. El haluro (por ejemplo, Hal<sup>7</sup> = Cl, Br, I) en el compuesto **23** puede acoplarse a los compuestos de fórmula **24**, en los que M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal adecuadamente sustituido [por ejemplo, M es B(OR)<sub>2</sub>, Sn(Alquilo)<sub>4</sub>, o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) o condiciones de acoplamiento de Stille (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio), o condiciones de acoplamiento de Negishi (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio) para dar derivados de fórmula **25**. Alternativamente, el compuesto **24** puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida a un nitrógeno de amina en el anillo Cy) y el acoplamiento de haluro de arilo **23** con la amina cíclica **24** puede

realizarse en condiciones de aminación de Buchwald (por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base como terc-butóxido de sodio).

### Esquema 9



Los compuestos de fórmula **28** pueden prepararse usando los procedimientos descritos en el Esquema **9**. La ciclación de los aldehídos **26** con aminas heterocíclicas **8** (por ejemplo,  $\text{X}^1 = \text{O}$  o  $\text{S}$ ) seguido de oxidación en condiciones similares a las descritas en el Esquema **3** puede dar los compuestos bicíclicos aromáticos **27**. El acoplamiento de los haluros de arilo **27** con los compuestos **24** puede lograrse en condiciones similares a las descritas en el Esquema **8** para dar compuestos de fórmula **28**.

### III. Usos de los compuestos

Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir la actividad de la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de PD-1 y las enfermedades y trastornos asociados con PD-L1 que incluyen su interacción con otras proteínas como PD-1 y B7-1 (CD80). En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, o las sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, son útiles para la administración terapéutica para potenciar, estimular y/o incrementar la inmunidad en el cáncer o la infección crónica, incluyendo la potenciación de la respuesta a la vacunación. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para inhibir o bloquear la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1. El método incluye administrar a un individuo o paciente un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo. Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse solos, en combinación con otros agentes o terapias o como un adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, incluyendo cáncer o enfermedades infecciosas. Para los usos descritos en la presente, puede usarse cualquiera de los compuestos de la divulgación, incluyendo cualquiera de sus realizaciones.

Los compuestos de la presente divulgación inhiben la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1, dando como resultado un bloqueo de la vía PD-1. El bloqueo de PD-1 puede potenciar la respuesta inmunitaria a células cancerosas y enfermedades infecciosas en mamíferos, incluyendo los humanos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un individuo o un paciente *in vivo* usando un compuesto de Fórmula (IX) o una sal o estereoisómero del mismo de tal manera que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos puede usarse un compuesto de Fórmula (IX), o una sal o estereoisómero del mismo. Alternativamente, puede usarse un compuesto de Fórmula (IX), o una sal o estereoisómero del mismo, junto con otros agentes o tratamientos contra el cáncer estándar, como se describe a continuación. En una realización, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*. El método incluye poner en contacto las células tumorales *in vitro* con un compuesto de Fórmula (IX), o de una sal o estereoisómero del mismo. En otra realización, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo o un paciente. El método incluye administrar al individuo o paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX), o una sal o un estereoisómero del mismo.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar el cáncer. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX), o una sal del mismo. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento puede inhibirse usando compuestos de la divulgación y cánceres que responden típicamente a la inmunoterapia.

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente. El método incluye administrar al paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX), o una sal del mismo, un compuesto o composición como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en la presente, o una sal del mismo.

10 Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, 15 cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la niñez, 20 linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia de la sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente incluyendo aquellos inducidos por asbesto, y combinaciones de dichos cánceres. Los compuestos de la presente divulgación también son útiles para el tratamiento de cánceres 25 metastásicos, especialmente cánceres metastásicos que expresan PD-L1.

En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse con compuestos de la presente divulgación incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células 30 claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata resistente a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas). Además, la divulgación incluye enfermedades malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación.

En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de 35 esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia 40 mielógena crónica (CML), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

También puede usarse el bloqueo de la vía de PD-1 con compuestos de la presente divulgación para tratar 45 infecciones como infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones como infecciones víricas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo. Los ejemplos de virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los 50 compuestos y composiciones para su uso en métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, gripe, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, virus de la viruela, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola y virus del sarampión. En algunas realizaciones, los virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones para su uso en métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial 55 respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, virus de la polio, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar 60 infecciones bacterianas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de bacterias patógenas que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones para su uso en métodos de la divulgación incluyen clamidia, bacterias rickettsial, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, 65 difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de

Lyme.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones fúngicas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de hongos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones para su uso en métodos de la divulgación incluyen *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), género *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar infecciones parasitarias. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de parásitos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse por los métodos de la divulgación incluyen *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi*, y *Nippostrongylus brasiliensis*.

Los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente humanos.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

#### Terapias de combinación

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, que presenten diferentes preferencias en los objetivos cuyas actividades modulan, para tratar tales afecciones. Dirigirse a más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización dada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de enzimas/proteínas/receptores para el tratamiento de enfermedades, como cáncer o infecciones. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, como cánceres de sangre. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones víricas, infecciones bacterianas, infecciones por hongos o infecciones por parásitos. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden combinarse con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento de cáncer o infecciones. Los ejemplos no limitativos de inhibidores que pueden combinarse con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento del cáncer y las infecciones incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2), un inhibidor de IDO (por ejemplo, epacadostat y NLG919), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta, un inhibidor de PI3K-gamma, un inhibidor de Pim, un inhibidor de CSFIR, un receptor de TAM de tirosina quinasas (Tyro-3, Axl, y Mer), un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucina, y un antagonista del receptor de adenosina o combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con otros métodos para tratar cánceres, por ejemplo mediante quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida a tumores, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citoquinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia de células T adoptivas, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, incluyendo la talidomida o el inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos contra el cáncer, como un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos ejemplares incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezombi, bortezomib, busulfano intravenoso, busulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, etopósido fosfato, etopósido, exemestano, citrato de fentanil, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicida, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Otros agentes anticancerosos incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4 (por ejemplo, Ipilimumab), 4-1BB, anticuerpos contra PD-1 y PD-L1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF- $\beta$ , etc.). Ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-L1 que pueden combinarse con compuestos de la presente divulgación para el tratamiento de cáncer o infecciones como infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias incluyen, pero no se limitan a, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 y SHR-1210.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer o las infecciones. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula del punto de control inhibidor seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

5 Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

10 Los compuestos de Fórmula (IX), o las sales de los mismos, pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimuladoras. Los ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

15 Los compuestos de Fórmula (IX), o las sales de los mismos, pueden usarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas realizaciones, las vacunas contra tumores incluyen proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con antígenos específicos de tumores como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IX), o las sales de los mismos pueden combinarse con la inmunización de células dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

25 Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fe alfa o Fe gamma a células tumorales. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.

30 Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

35 Los compuestos de Fórmula (IX), o las sales de los mismos, pueden usarse en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmunitaria frente a patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz o patógenos para los que las vacunas convencionales no son completamente eficaces. Estos incluyen, pero no se limitan a, VIH, Hepatitis (A, B y C), Gripe, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

40 Los virus que provocan infecciones que pueden tratarse con los compuestos y las composiciones de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus del papiloma humano, gripes, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, virus de la viruela, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola, virus del sarampión, virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

50 Las bacterias patógenas que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

55 Los hongos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Género Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

60 Los parásitos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los compuestos y composiciones de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, y Nippostrongylus brasiliensis.

65

5 Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, pueden administrarse simultáneamente, por separado, secuencialmente o en combinación (por ejemplo, para más de dos agentes).

#### 5 IV. Formulación, formas de dosificación y administración

10 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (IX), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier realización de la misma y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una variedad de vías, dependiendo de si está indicado un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o por inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, espráis, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares.

25 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

35 Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

40 Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, ver, por ejemplo, la WO 2002/000196.

50 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

55 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada comprende aproximadamente un 98% de celulosa microcristalina y aproximadamente un 2% de dióxido de silicio p/p.

60 En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un componente seleccionado de celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de

polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato e hidroxipropil metilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende además estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato es Fast-flo 316™. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas realizaciones, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

En algunas realizaciones, para producir la composición se usa un proceso de granulación en húmedo. En algunas realizaciones, para producir la composición se usa un proceso de granulación en seco.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación conteniendo de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 10 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Los componentes usados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y están sustancialmente libres de contaminantes potencialmente dañinos (por ejemplo, por lo menos de calidad alimentaria nacional, generalmente por lo menos de calidad analítica y más típicamente por lo menos de calidad farmacéutica). Particularmente para el consumo humano, la composición se fabrica o formula preferiblemente según los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación como se define en las regulaciones aplicables de la U.S. Food and Drug Administration. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o en total conformidad con todas las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de la U.S. Food and Drug Administration.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a las dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o in vitro.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, típicamente el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego esta preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido

o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito con anterioridad. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a una mascarilla, mascarilla tipo tienda o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilén alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de PEG-glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente un 0,1, por lo menos aproximadamente un 0,25, por lo menos aproximadamente un 0,5, por lo menos aproximadamente un 1, por lo menos aproximadamente un 2 o por lo menos aproximadamente un 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando así como del criterio del practicante clínico que la atiende, dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada combinándose con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y lo más preferible entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a las dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos

animales.

#### V. Compuestos marcados y métodos de ensayo

5 Los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles además en investigaciones de procesos biológicos en tejidos normales y anormales. Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, fluorescentes, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imagenología sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la proteína de PD-1 o PD-L1 en  
10 muestras de tejidos, incluyendo el humano, y para identificar ligandos de PD-L1 mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de unión de PD-1/PD-L1 que contienen tales compuestos marcados.

15 La presente invención incluye además compuestos de la divulgación sustituidos isotópicamente. Un compuesto "sustituido isotópicamente" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Debe entenderse que un compuesto "radiomarcado" es un compuesto que tiene incorporado por lo menos un isótopo que es radioactivo (por ejemplo, radionúclido). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, deuterio,  $^3\text{H}$  (también escrito como T para tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  
20  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competición y marcado de proteínas de PD-L1 *in vitro*, serán generalmente más útiles compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  o. Para aplicaciones de radioimagenología serán generalmente más útiles  
25  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$ .

25 En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ . En la técnica se conocen métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos.

30 Específicamente, puede usarse un compuesto marcado de la invención en un ensayo de selección para identificar y/o evaluar compuestos. Por ejemplo, puede evaluarse un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado para determinar su capacidad de unirse a una proteína de PD-L1 monitorizando su variación de la concentración cuando entra en contacto con la proteína de PD-L1, a través del seguimiento del marcado. Por ejemplo, puede evaluarse un compuesto de prueba (marcado) para determinar su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína de PD-L1 (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la proteína PD-L1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se monitoriza la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba y, por tanto, se determina la afinidad de unión  
40 relativa del compuesto de prueba.

#### VI. Kits

45 La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de PD-L1, incluyendo su interacción con otras proteínas como PD-1 y B7-1 (CD80), como cáncer o infecciones, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IX), o cualquier realización del mismo. Tales kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente  
50 aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea en forma de prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, las pautas de administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

55 La invención se describirá con mayor detalle mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos inhiben la actividad de la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 de acuerdo con por lo menos un ensayo descrito en la presente.

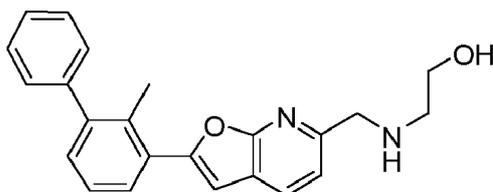
#### 60 EJEMPLOS

65 A continuación se proporcionan procedimientos experimentales para los compuestos de la invención. La purificación por LCMS preparativa de acceso abierto de algunos de los compuestos preparados se realizó en sistemas de fraccionamiento de masa dirigida de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el

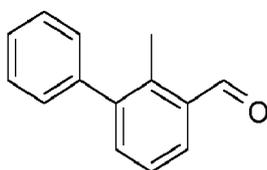
software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito con detalle en la bibliografía. Ver, por ejemplo, Blom, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", J. Combi. Chem., 2003, 5, 670-83; y Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", J. Combi. Chem., 2004, 6, 874-883.

### Referencia Ejemplo 1

#### 2-({[2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-il]metil}amino)etanol

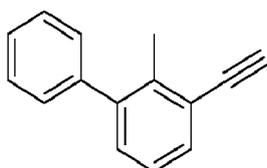


#### Paso 1: 2-metilbifenil-3-carbaldehído



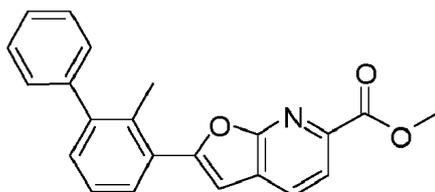
A una solución de (2-metilbifenil-3-il)metanol (*TCI*, *Nº de cat. H0777*: 1,45 g, 7,31 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,26 g, 7,68 mmol) en porciones, a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se inactivó con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y los extractos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-5 % en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 197.1$ ; encontrado 197.1.

#### Paso 2: 3-etinil-2-metilbifenilo



A una solución de 2-metilbifenil-3-carbaldehído (589 mg, 3,00 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (650 mg, 4,00 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (830 mg, 6,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (100 % de hexanos) para dar el producto deseado.

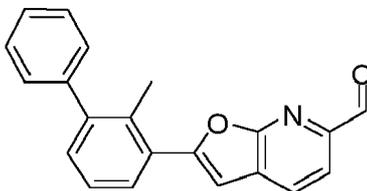
#### Paso 3: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato de metilo



A una solución de 5-bromo-6-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (*Ark Pharm*, *Nº de cat. AK100454*: 99 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano seco (1 ml) se le añadió 3-etinil-2-metilbifenilo (90 mg, 0,47 mmol), dicloro[bis(trifenilfosforanil)]paladio (10 mg, 0,02 mmol), yoduro de cobre(I) (4 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (200  $\mu\text{l}$ ). La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  y luego se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante

5 cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{22}H_{18}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344.1; encontrado 344.1.

10 *Paso 4: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído*



15 A una solución de 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato de metilo (144 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió tetrahidroaluminato de litio en THF (1,0 M, 300  $\mu$ l, 0,3 mmol) gota a gota a 0° C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla se inactivó con acetato de etilo seguido de agua y solución de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{18}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 316.1; encontrado 316.0.

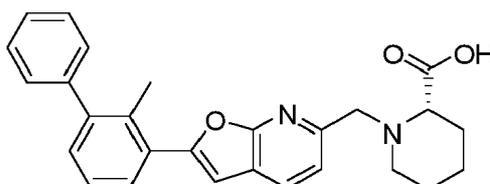
20 El residuo anterior se disolvió en cloruro de metileno (1 ml) y luego se añadió peryodinano de Dess-Martin (180 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 10 min y luego se inactivó con una solución de  $NaHCO_3$  y una solución de  $Na_2S_2O_3$ . La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 25% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{16}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314.1; encontrado 314.1.

25 *Paso 5: 2-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-il]metil)amino)etanol*

30 Se agitó una solución de 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído (10 mg, 0,03 mmol) y etanolamina (5,5  $\mu$ l, 0,092 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (19 mg, 0,092 mmol) y ácido acético (3,5  $\mu$ l, 0,061 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{23}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359.2; encontrado 359.2.

35 **Ejemplo de referencia 2**

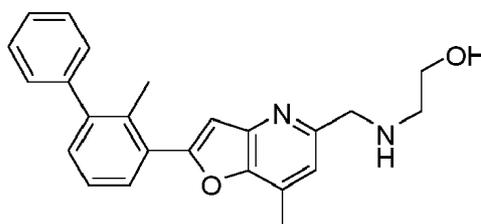
40 **Ácido (2S)-1-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-il]metil)piperidina-2-carboxílico**



45 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el *Ejemplo 1* con ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando a la etanolamina en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua). + $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{27}H_{27}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427.2; encontrado 427.2.

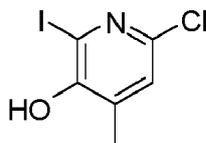
50 **Ejemplo de referencia 3**

55 **2-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina-5-il]metil)amino)etanol**



**Paso 1: 6-Cloro-2-yodo-4-metilpiridina-3-ol**

5

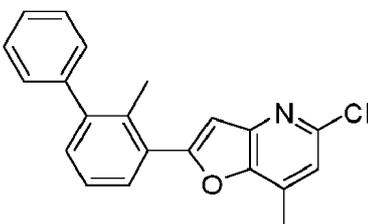


10 A una solución de 6-cloro-4-metilpiridina-3-ol (*AstaTech*, N° de cat. BL009435: 200 mg, 1,39 mmol) y carbonato de sodio (440 mg, 4,2 mmol) en agua (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió yodo (530 mg, 2,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClINO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 269.9; encontrado 269.9.

15

**Paso 2: 5-Cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina**

20



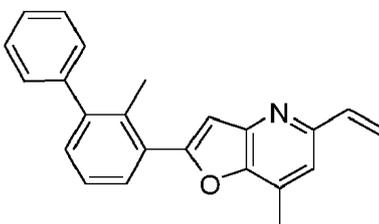
25

30 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 3* con 6-cloro-2-yodo-4-metilpiridina-3-ol reemplazando el 5-bromo-6-hidroxipiridina-2-carboxilato. El material bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClNO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 334.1; encontrado 334.1.

30

**Paso 3: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina**

35



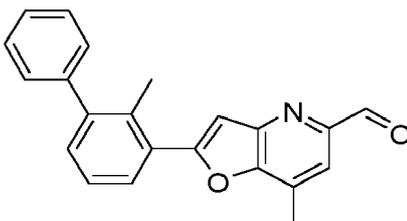
40

45 Se purgó una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (89 µl, 0,52 mmol), 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina (120 mg, 0,35 mmol), fosfato de potasio (186 mg, 0,875 mmol) y dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) con N<sub>2</sub> y luego se agitó a 100° C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se concentró. El residuo se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 326.2; encontrado 326.2.

50

**Paso 4: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina-5-carbaldehído**

55



60

65 A una mezcla de 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina (110 mg, 0,34 mmol), metaperyodato de sodio (400 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió tetraóxido de osmio en agua (0,16 M, 200 µl, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre

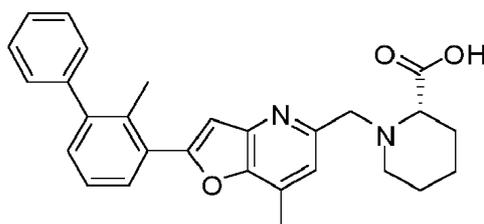
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-10% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 328.1; encontrado 328.1.

**Paso 5:** 2-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina-5-il]metil)amino)etanol

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1*, Paso 5 con 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina-5-carbaldehído (producto del Paso 4) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 373.2; encontrado 373.2.

#### Ejemplo de referencia 4

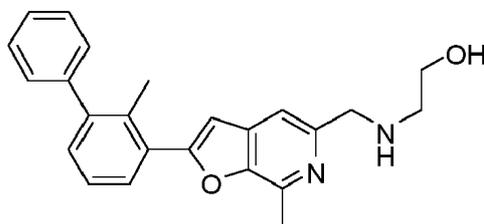
**Ácido (2S)-1-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina-5-il]metil)piperidin-2-carboxílico**



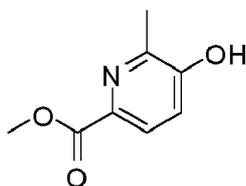
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 3* con ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando la etanolamina en el Paso 5. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua) + NH<sub>4</sub>OH para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441.2; encontrado 441.1.

#### Ejemplo de referencia 5

**2-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridina-5-il]metil)amino)etanol**

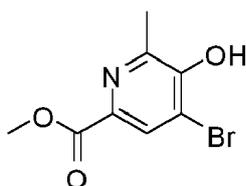


**Paso 1:** 5-hidroxi-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo



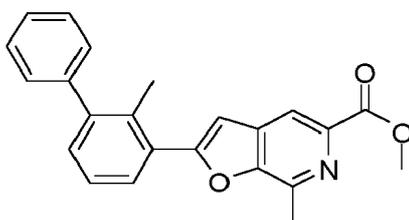
Se purgó una mezcla de 6-bromo-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (*Ark Pharm*, N° de cat. AK25486: 205 mg, 0,884 mmol), carbonato de potasio (300 mg, 2,2 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (67 mg, 0,088 mmol) y trimetilboroxina (140 µl, 0,97 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) con N<sub>2</sub> y luego se agitó a 100° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc al 0-15% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 168.1; encontrado 168.1.

**Paso 2:** 4-bromo-5-hidroxi-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo



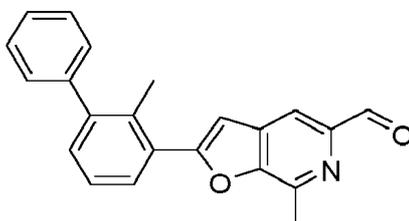
A una solución de 5-hidroxi-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (35,0 mg, 0,209 mmol) en metanol (550  $\mu$ l) se le añadió metóxido de sodio en metanol (4,89 M, 43  $\mu$ l, 0,21 mmol) a 0° C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió a la mezcla N-bromosuccinimida (37,3 mg, 0,209 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con ácido acético y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de EtOAc al 0-25% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_8H_9BrNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 246.0; encontrado 246.0.

**Paso 3: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridina-5-carboxilato de metilo**



Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 1, Paso 3* con 4-bromo-5-hidroxi-6-metilpiridina-2-carboxilato de metilo en sustitución de 5-bromo-6-hidroxipiridina-2-carboxilato. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-10%) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{20}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 358.1; encontrado 358.1.

**Paso 4: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridina-5-carbaldehído**



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridina-5-carboxilato de metilo (producto del *Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato de metilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con del 0 al 35% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para  $C_{22}H_{18}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 328.1; encontrado 328.1.

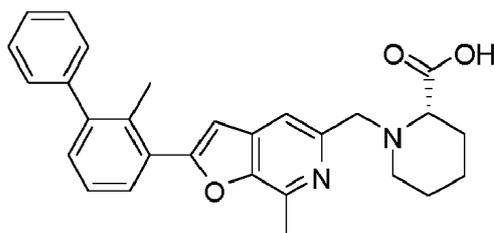
**Paso 5: 2-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridina-5-il]metil)amino)etanol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridina-5-carbaldehído (producto del *Paso 4*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído. El material bruto se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{25}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 373.2; encontrado 373.2.

#### Ejemplo de referencia 6

**Ácido (2S)-1-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-c]piridina-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico**

5

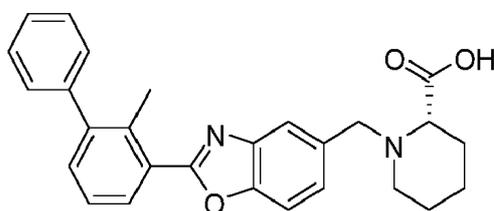


10 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 5* con ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando la etanolamina en el *Paso 5*. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441.2; encontrado 441.1.

### 15 **Ejemplo 7**

#### Ácido (2S)-1-([2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico

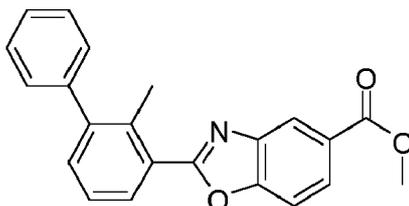
20



25

#### *Paso 1: 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo*

30



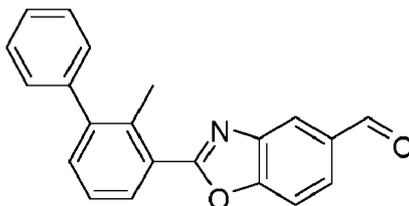
35

40 Se sometió a reflujo una mezcla de 3-amino-4-hidroxi-benzoato de metilo (*Ark Pharm, N° de cat. AK-76584*: 49 mg, 0,29 mmol), 2-metilbifenil-3-carbaldehído (69 mg, 0,35 mmol) y triflato de zinc (10 mg, 0,03 mmol) en etanol (1,5 ml) durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1,5 ml) y luego se añadió diclorodicianoquinona (100 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub>, solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344.1; encontrado 344.1.

45

#### *Paso 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído*

50



55

60 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (producto del *Paso 1*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato de metilo. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314.1; encontrado 314.1.

60

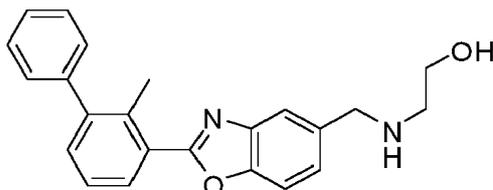
#### *Paso 3: Ácido (2S)-1-([2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico*

65

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con *2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído* (producto del *Paso 2*) reemplazando al *2-(2-metilbifenilo-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído* y ácido (*S*)-piperidina-2-carboxílico reemplazando a la etanolamina. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{27}H_{27}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427.2; encontrado 427.2.

### Ejemplo 8

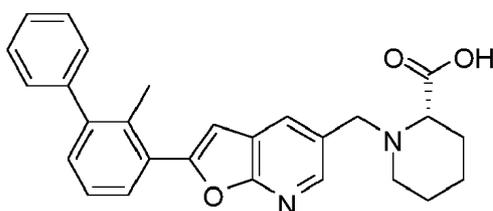
#### 2-({[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil}amino)etanol



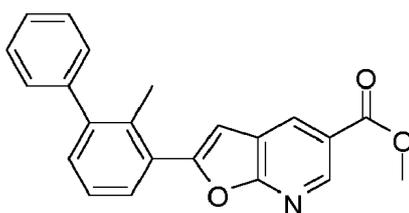
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con *2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído* (*Ejemplo 7, Paso 2*) reemplazando al *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{23}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359.2; encontrado 359.2.

### Ejemplo de referencia 9

#### Ácido (2S)-1-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico

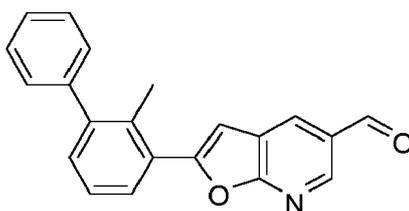


#### Paso 1: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo



Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 1, Paso 3* con *5-bromo-6-hidroxicotinato de metilo* (*Ark Pharm, N° de cat. AK-25063*) reemplazando el *5-bromo-6-hidroxipiridina-2-carboxilato*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre una columna de gel de sílice para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{22}H_{18}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344.1; encontrado 344.1.

#### Paso 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído



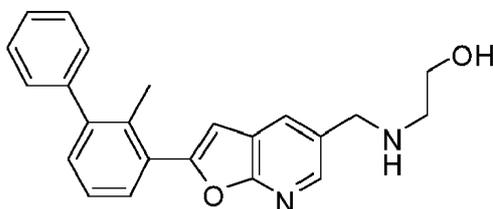
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con *2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo* (producto del *Paso 1*) reemplazando al *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carboxilato de metilo*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 30% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{16}NO_2(M+H)^+$ :  $m/z = 314.1$ ; encontrado 314.1.

*Paso 3: Ácido (2S)-1-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído* (producto del *Paso 2*) reemplazando al *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído* y ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando a la etanolamina. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{27}H_{27}N_2O_3(M+H)^+$ :  $m/z = 427.2$ ; encontrado 427.2.

### Ejemplo de referencia 10

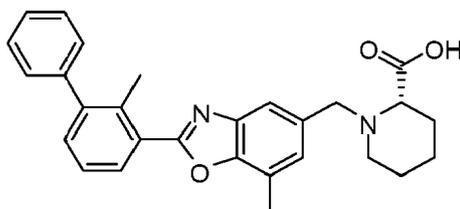
#### 2-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-il]metil)amino)etanol



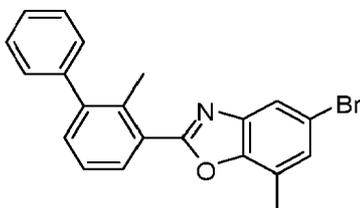
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-5-carbaldehído* (*Ejemplo 9, Paso 2*) reemplazando al *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{23}N_2O_2(M+H)^+$ :  $m/z = 359.2$ ; encontrado 359.2.

### Ejemplo 11

#### Ácido (2S)-1-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico



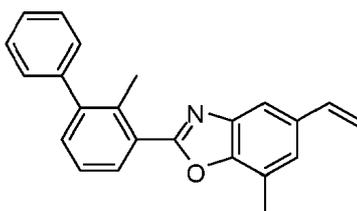
*Paso 1: 5-bromo-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol*



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 7, Paso 1* con *2-amino-4-bromo-6-metilfenol* (*Combi-Blocks, N° de cat. AN-2889*) reemplazando al *3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo* (*Ark Pharm, N° de cat. AK-76584*). La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{17}BrNO(M+H)^+$ :  $m/z = 378.0$ ; encontrado 378.0.

*Paso 2: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinil-1,3-benzoxazol*

5



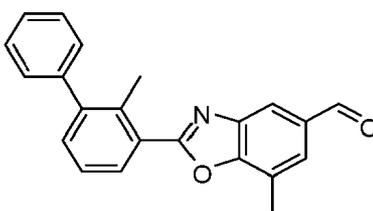
10

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 3, Paso 3* con 5-bromo-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol (producto del Paso 1) reemplazando a la 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina. El producto bruto se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{20}NO$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 326.2; encontrado 326.2.

15

*Paso 3: 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído*

20



25

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 3, Paso 4* con 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinil-1,3-benzoxazol (producto del Paso 2) reemplazando a la 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente, 0-10% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{22}H_{18}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 328.1; encontrado 328.1.

30

*Paso 4: ácido (2S)-1-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico*

35

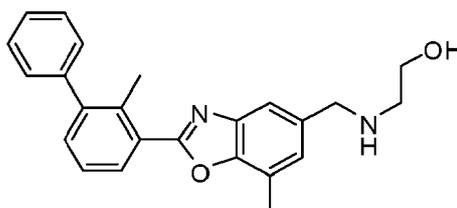
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído (producto del Paso 3) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído y ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando a la etanolamina. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{28}H_{29}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441.2; encontrado 441.2.

### Ejemplo 12

40

**2-([7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)amino)etanol**

45



50

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído (*Ejemplo 11, Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{25}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 373.2; encontrado 373.2.

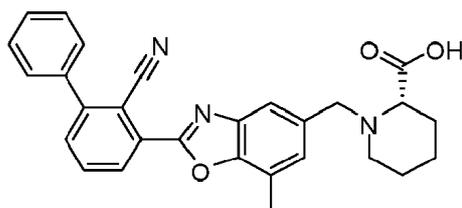
55

### Ejemplo 13

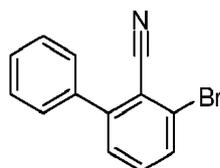
60

**Ácido (2S)-1-([2-(2-cianobifenil-3-il)-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico**

65

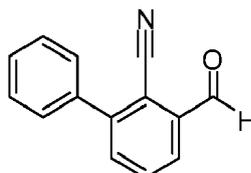


Paso 1: 3-bromobifenil-2-carbonitrilo



Se purgó una mezcla de 2-bromo-6-yodobenzonitrilo (*Combi-Blocks*, *Nº de cat. QA-5802*: 1,51 g, 4,90 mmol), ácido fenilborónico (0,627 g, 5,14 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,2 g, 0,05 mmol) y fosfato de potasio (2,6 g, 12 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml) con  $N_2$  y luego se agitó a  $80^\circ C$  durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente, 0-20% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{13}H_9BrN$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 258.0$ ; encontrado 257.9.

Paso 2: 3-formilbifenil-2-carbonitrilo



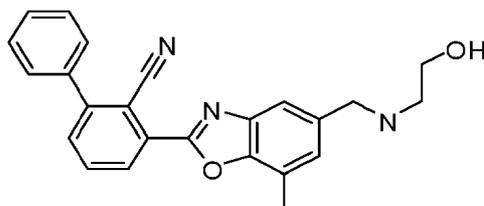
A una solución de 3-bromobifenil-2-carbonitrilo (222 mg, 0,86 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2,0 M, 520  $\mu$ l, 1,0 mmol) a  $-30^\circ C$ . La mezcla se agitó a  $-30^\circ C$  durante 3 h y luego se añadió N,N-dimetilformamida (200  $\mu$ l, 2,6 mmol). La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente, 0-40% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{14}H_{10}NO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 208.1$ ; encontrado 208.0.

Paso 3: Ácido (2S)-1-((2-cianobifenil-3-il)-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il)metil]piperidina-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 11* con 3-formilbifenil-2-carbonitrilo (producto del *Paso 2*) reemplazando al 2-metilbifenil-3-carbaldehído en los *Pasos 1*. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{28}H_{26}N_3O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 452.2$ ; encontrado 452.2.

**Ejemplo 14**

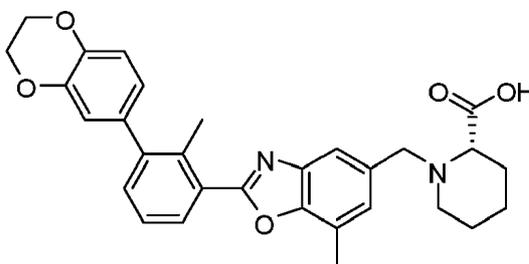
**3-(5-((2-hidroxiethyl)amino)metil)-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bifenil-2-carbonitrilo**



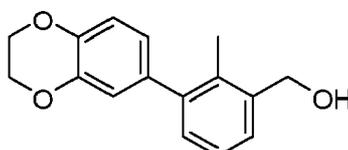
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 13* con etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el último paso. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{22}N_3O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 384.2$ ; encontrado 384.2.

## Ejemplo 15

Ácido (2S)-1-({2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidina-2-carboxílico

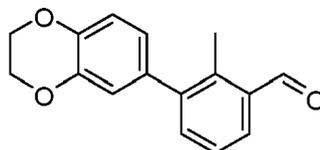


Paso 1: [3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metanol



Se purgó una mezcla de (3-bromo-2-metilfenil)metanol (139 mg, 0,69 mmol), fosfato de potasio (360 mg, 1,7 mmol), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (0,130 g, 0,724 mmol) y dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,03 g, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) con N<sub>2</sub> luego se agitó a 90° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 239.1; encontrado 239.1.

Paso 2: 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehído



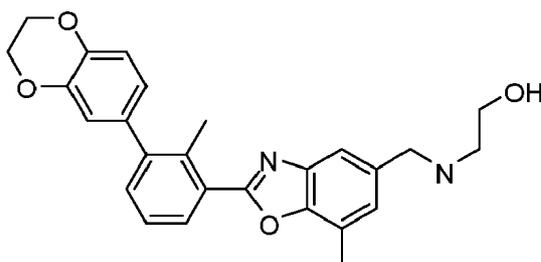
A una solución de [3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metanol (171 mg, 0,667 mmol) en cloruro de metileno (3,4 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (280 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se inactivó con una mezcla de solución de NaHCO<sub>3</sub> y solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 255.1; encontrado 255.1.

Paso 3: ácido (2S)-1-({2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidina-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 11* con 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehído (producto del Paso 2) reemplazando el 2-metilbifenil-3-carbaldehído en el Paso 1. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 499.2; encontrado 499.2.

## Ejemplo 16

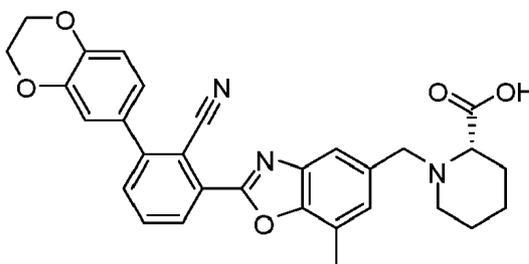
2-[(2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)amino]etanol



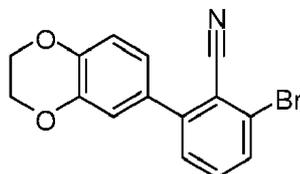
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 15* con etanolamina reemplazando el ácido (*S*)-piperidina-2-carboxílico en el último paso. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 431.2; encontrado 431.2.

### Ejemplo 17

**Ácido (2S)-1-({2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidina-2-carboxílico**

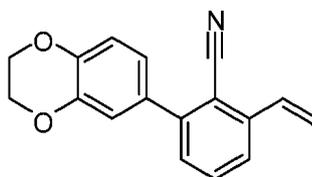


*Paso 1: 2-bromo-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilo*



Se purgó una mezcla de 2-bromo-6-yodobenzonitrilo (*Combi-Blocks*, N° de cat. QA-5802: 198 mg, 0,64 mmol), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (110 mg, 0,61 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfina)ferroceno]paladio(II) (0,02 g, 0,03 mmol) y fosfato de potasio (340 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) con N<sub>2</sub> y luego se agitó a 80° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto combinado se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente, 0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 316,0; encontrado 316,0.

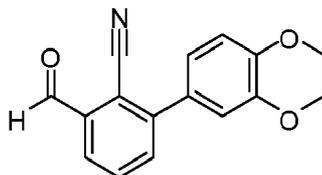
*Paso 2: 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-vinilbenzonitrilo*



Se purgó una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (110 μl, 0,66 mmol), 2-bromo-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-il)benzonitrilo (140 mg, 0,44 mmol), fosfato de potasio (235 mg, 1,11 mmol) y dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfina)ferroceno]paladio(II) (20 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,8 ml) con N<sub>2</sub> y luego se agitó a 100° C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se concentró. El residuo se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 264,1; encontrado 264,1.

Paso 3: 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-formilbenzonitrilo

5



10 A una mezcla de 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-vinilbenzonitrilo (100 mg, 0,40 mmol), metaperiodato de sodio (400 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió tetraóxido de osmio en agua (0,16 M, 200  $\mu$ l, 0,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z 266.1; encontrado 266.1.

15

Paso 4: ácido (2S)-1-([2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico

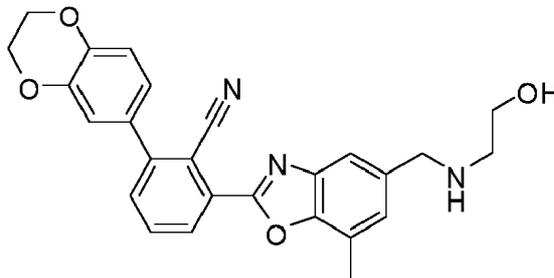
20 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 11* con 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehído (producto del *Paso 3*) reemplazando al 2-metilbifenil-3-carbaldehído en el *Paso 1*. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 510.2; encontrado 510.2.

25

**Ejemplo 18**

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(5-[(2-hidroxiethyl)amino]metil)-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)benzonitrilo

30



35

40

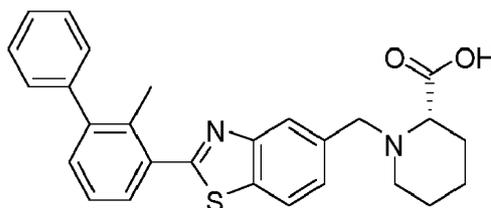
45 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 17* con etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el último paso. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 442.2; encontrado 442.2.

45

**Ejemplo de referencia 19**

Ácido (2S)-1-([2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico

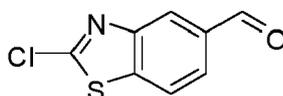
50



55

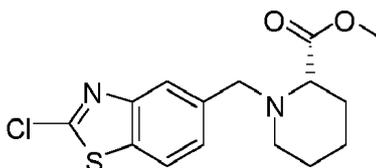
60 Paso 1: 2-cloro-1,3-benzotiazol-5-carbaldehído

65



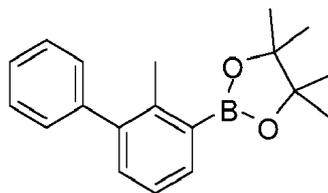
A una solución de 2-cloro-1,3-benzotiazol-5-carbonitrilo (*ArkPharm*, N° de cat. *AK-80680*: 48 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de tolueno (1 ml) y cloruro de metileno (1 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en THF (100,  $\mu$ l, 0,10 mmol) a  $-78^\circ$  C. La mezcla de la reacción se agitó a  $-78^\circ$  C durante 2 h, luego se calentó lentamente hasta  $-10^\circ$  C y se inactivó con solución de sal de Rochells. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$  y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente, 0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_8H_5ClNOS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 198,0; encontrado 198,0.

*Paso 2: (2S)-1-[(2-cloro-1,3-benzotiazol-5-il)metil]piperidina-2-carboxilato de metilo*



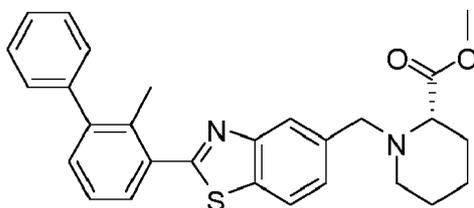
A una solución de 2-cloro-1,3-benzotiazol-5-carbaldehído (18 mg, 0,091 mmol), cloruro de hidrógeno de (2S)-piperidina-2-carboxilato de metilo (30 mg, 0,2 mmol) y diisopropiletilamina (30  $\mu$ l, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) se le añadió ácido acético (5  $\mu$ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (80 mg, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $45^\circ$  C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución de hidróxido de amonio y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{15}H_{18}ClN_2O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 325,1; encontrado 325,1.

*Paso 3: 4, 4, 5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1, 3,2-dioxaborolano*



Se purgó una mezcla de 3-cloro-2-metilbifenilo (0,440 ml, 2,47 mmol) (*Aldrich*, N° de cat. 361623), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (1,88 g, 7,40 mmol), acetato de paladio (22,2 mg, 0,0987 mmol),  $K_3PO_4$  (1,57 g, 7,40 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (101 mg, 0,247 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) con nitrógeno y luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano (DCM), luego se lavó sobre agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 5% de EtOAc/DCM para dar el producto deseado (656 mg, 90%). LC-MS calculada para  $C_{19}H_{24}BO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 295,2; encontrado 295,2.

*Paso 4: (2S)-1-[(2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il)metil]piperidina-2-carboxilato de metilo*



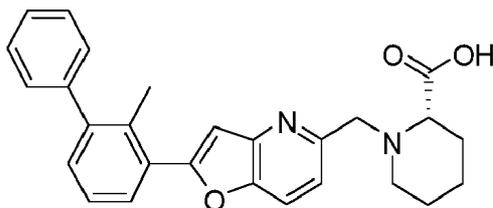
Se purgó una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (17 mg, 0,058 mmol), fosfato de potasio (18,0 mg, 0,0847 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (2,6 mg, 0,0034 mmol) y (2S)-1-[(2-cloro-1,3-benzotiazol-5-il)metil]piperidina-2-carboxilato de metilo (11 mg, 0,034 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml) con  $N_2$  y luego se agitó a  $90^\circ$  C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente, 0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{28}H_{29}N_2O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 457,2; encontrado 457,2.

*Paso 5: Ácido (2S)-1-[(2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il)metil]piperidina-2-carboxílico*

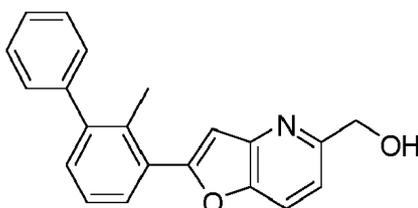
A una mezcla de (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxilato de metilo (7,0 mg, 0,015 mmol) en tetrahidrofurano (0,1 ml) y metanol (0,1 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (8 mg, 0,2 mmol) y agua (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{27}H_{27}N_2O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443.2; encontrado 443.2.

### Ejemplo de referencia 20

#### Ácido (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico

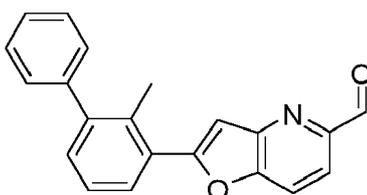


Paso 1: [2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metanol



Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 1, Paso 3* con 2-bromo-6-(hidroximetil)piridina-3-ol (Oakwood, N° de cat. 047047) reemplazando 5-bromo-6-hidroxi-2-piridina-3-carboxilato. El material bruto se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{18}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 316.1; encontrado 316.1.

Paso 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído



A una solución de [2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metanol (87 mg, 0,28 mmol) en cloruro de metileno (1,4 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (120 mg, 0,28 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se inactivó con una solución de  $NaHCO_3$  y una solución de  $Na_2S_2O_3$ . La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 30% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{16}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314.1; encontrado 314.1.

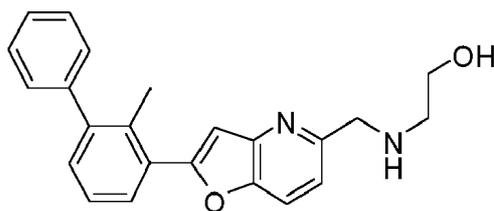
Paso 3: ácido (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído (producto del Paso 2) reemplazando 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído, y ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando la etanolamina. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{27}H_{27}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427.2; encontrado 427.2.

### Ejemplo de referencia 21

#### 2-([2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil)amino)etanol

5



10

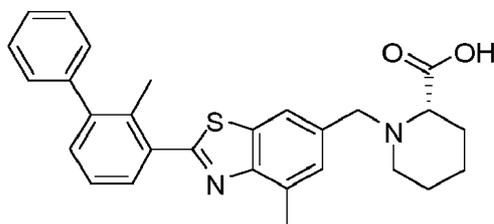
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído* (*Ejemplo 20, Paso 2*) reemplazando al *2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído*. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{23}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359.2; encontrado 359.2.

15

### Ejemplo de referencia 22

#### Ácido (2S)-1-([4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il] metil)piperidina-2-carboxílico

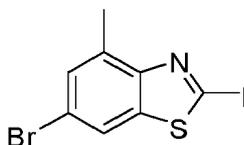
20



25

#### Paso 1: 6-bromo-2-yodo-4-metil-1,3-benzotiazol

30



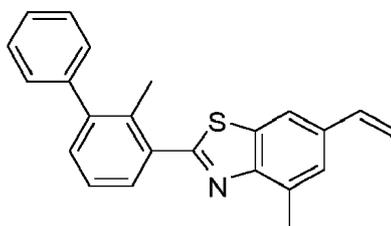
35

A una suspensión de 6-bromo-4-metil-1,3-benzotiazol-2-amina (*ChemBridge, N° de catálogo 4029174*: 284 mg, 1,17 mmol) y yodo (590 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (11,3 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (0,33 ml, 2,8 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se agitó a 80° C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_8H_6BrINS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 353.8; encontrado 353.8.

40

#### Paso 2: 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil-1,3-benzotiazol

45



50

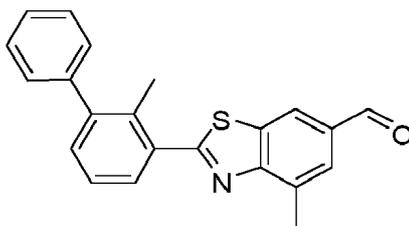
Se purgó una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (*Ejemplo 19, Paso 3*: 88 mg, 0,30 mmol), fosfato de potasio (159 mg, 0,748 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10 mg, 0,01 mmol) y 6-bromo-2-yodo-4-metil-1,3-benzotiazol (60 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) con  $N_2$  y luego se agitó a 100° C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10 mg, 0,01 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (76  $\mu$ l, 0,45 mmol) y fosfato de potasio (159 mg, 0,748 mmol). La mezcla resultante se purgó con  $N_2$  luego se agitó a 100° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y luego se concentró. El residuo se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{20}NS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 342.1; encontrado 342.1.

60

#### Paso 3: 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído

65

5



10

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 3, Paso 4* con 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil-1,3-benzotiazol (producto del *Paso 2*) reemplazando a la 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-10% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{22}H_{18}NOS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344.1; encontrado 344.1.

15

*Paso 4: Ácido (2S)-1-([4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metil)piperidina-2-carboxílico*

20

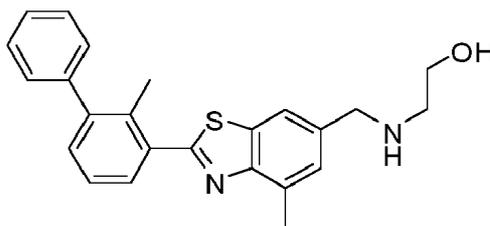
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído (producto del *Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído, y ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando a la etanolamina. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{28}H_{29}N_2O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 457.2; encontrado 457.2.

### Ejemplo de referencia 23

25

**2-([4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-il]metil)amino)etanol**

30



35

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 4-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído (*Ejemplo 22, Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{25}N_2OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389.2; encontrado 389.2.

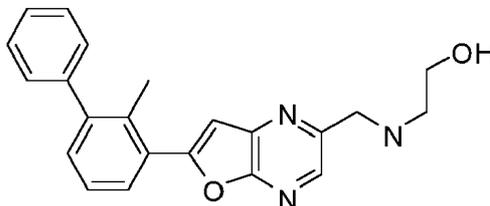
40

### Ejemplo de referencia 24

45

**2-([6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil)amino)etanol**

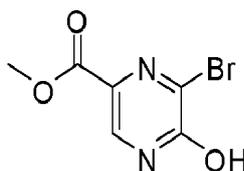
50



55

*Paso 1: 6-bromo-5-hidroxi-pirazina-2-carboxilato de metilo*

60



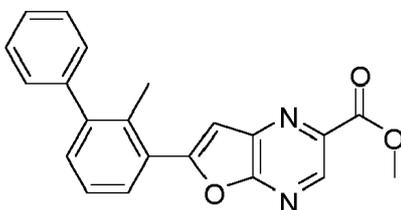
65

A una solución de 5-hidroxi-pirazina-2 carboxilato de metilo (*Ark Pharm, N° de catálogo 24812*: 145 mg, 0,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió N-bromo succinimida (200 mg, 1,13 mmol) a 0°C. La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se inactivó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente, 0-80% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 233.0$ ; encontrado 232.9.

5 **Paso 2: 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo**

10



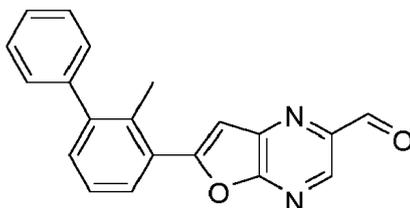
15

Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 1, Paso 3* con 6-bromo-5-hidroxipirazina-2-carboxilato de metilo (producto del *Paso 1*) reemplazando al 5-bromo-6-hidroxipiridin-2-carboxilato. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 345.1$ ; encontrado 345.1.

20

**Paso 3: 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído**

25



30

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 4* con 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (producto del *Paso 2*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente, EtOAc al 0-25% en hexanos) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 315.1$ ; encontrado 315.1.

35

**Paso 4: 2-([6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil)amino)etanol**

40

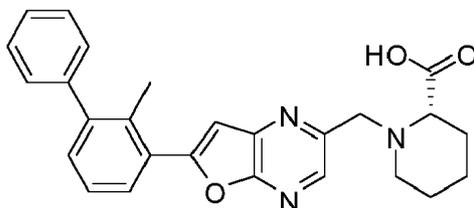
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (producto del *Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 360.2$ ; encontrado 360.2.

45

**Ejemplo de referencia 25**

**Ácido (2S)-1-([6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil)piperidina-2-carboxílico**

50



55

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 5* con 6-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (*Ejemplo 24, Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído, y ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en sustitución de etanolamina. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 428.2$ ; encontrado 428.2.

60

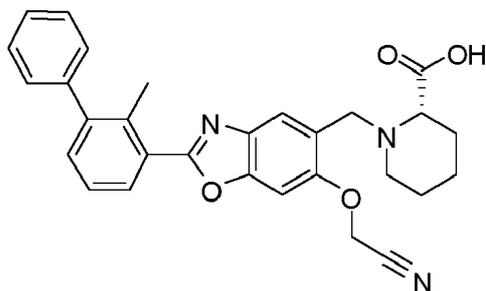
65

## Ejemplo 26

## Ácido (2S)-1-[[6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1, 3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico

5

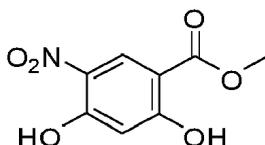
10



15

Paso 1: 2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo

20



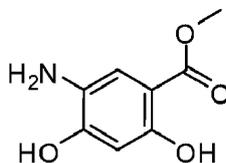
25

A una solución de 2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (*Aldrich*, N° de catálogo M42505: 9,15 g, 54,4 mmol) en anhídrido acético (34 ml) y ácido acético (66 ml) se le añadió lentamente una mezcla de ácido nítrico (3,82 ml, 63,8 mmol) en ácido acético (30 ml) a 0° C. Después de la adición, se formó una solución de color marrón claro. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se formó una suspensión. Se añadió agua (130 ml), después de lo cual la mezcla se envejeció durante otros 30 min sin agitación. El precipitado se filtró, se enjuagó con una pequeña cantidad de agua y se secó al vacío para dar un producto bruto, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 214.0; encontrado 214.0.

30

Paso 2: 5-amino-2, 4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo

35



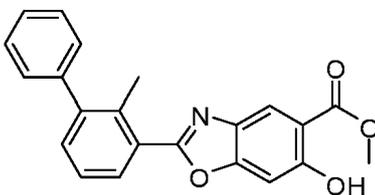
40

Se hidrogenó 2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (592 mg, 2,78 mmol) a presión ambiente de hidrógeno usando paladio sobre carbono (10% en peso, 300 mg, 0,28 mmol) en acetato de etilo (30 ml) durante 3 h. La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un producto bruto, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 184.1; encontrado 184.0.

45

Paso 3: 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo

50



55

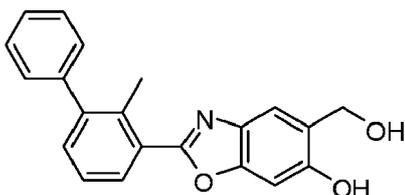
Se colocó en un vial una mezcla de 5-amino-2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (660 mg, 3,60 mmol), 2-metilbifenil-3-carbaldehído (777,8 mg, 3,96 mmol) en etanol (23 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 362.1; encontrado 362.1. Luego la mezcla se concentró. El residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno (20 ml) y se añadió diclorodicianoquinona (981 mg, 4,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y una solución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360.1; encontrado 360.1.

60

65

Paso 4: 5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-ol

5

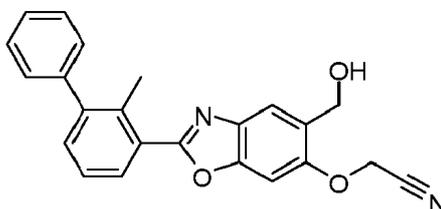


10 A una solución de 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (845,3 mg, 2,35 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió tetrahidroaluminato de litio en THF (1,0 M, 1600  $\mu$ l) gota a gota a 0° C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla se inactivó con acetato de etilo seguido de agua y solución de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{18}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 332.1; encontrado 332.1.

15

Paso 5: {[5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo

20



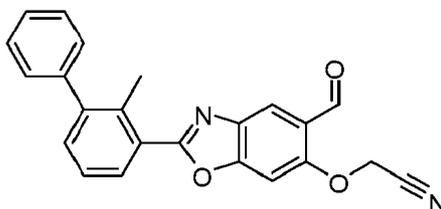
25

30 A 5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-ol en N,N-dimetilformamida (0,64 ml) se le añadió carbonato de potasio (34,1 mg, 0,247 mmol) y bromoacetonitrilo (17,2  $\mu$ l, 0,247 mmol). La mezcla se agitó a 50° C durante 40 min. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se inactivó con agua. Después de la extracción, la fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{19}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 371.1; encontrado 371.1.

30

Paso 6: {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo

35



40

45 Se disolvió {[5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo (52 mg, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (60,1 mg, 0,142 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. y luego se inactivó con una solución de  $NaHCO_3$  y una solución de  $Na_2S_2O_3$ . La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 45% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para  $C_{23}H_{17}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 369.1; encontrado 369.2.

50

Paso 7: Ácido (2S)-1-[[6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico

55 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo (producto del Paso 6) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído y ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando a la etanolamina en el Paso 5. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua +  $NH_4OH$ ) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{29}H_{28}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 482.2; encontrado 482.2.

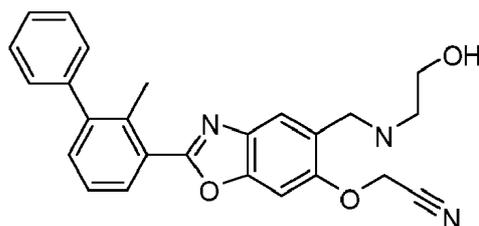
60

## Ejemplo 27

{[5-[[2-(2-hidroxietil)amino]metil]-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo

65

5

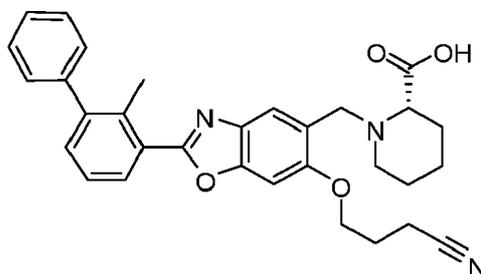


10 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/ agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 414.2; encontrado 414.2.

### 15 **Ejemplo 28**

**Ácido (2S)-1-{{6-(3-cianopropoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il}metil}piperidina-2-carboxílico**

20



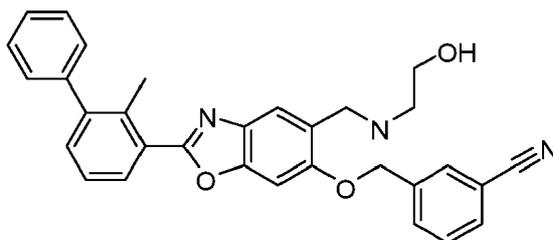
25

30 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 4-bromobutanonitrilo (*Aldrich*, N° de cat. B59802) reemplazando al bromoacetnitrilo en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/ agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 510.2; encontrado 510.3.

### 35 **Ejemplo 29**

**3-({[5-{{(2-hidroxi)etil}amino}metil}-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}metil)benzonitrilo**

40



45

50 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con bromuro de m-cianobencilo (*Aldrich*, N° de cat. 145610) reemplazando al bromoacetnitrilo en el *Paso 5* y etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 490.2; encontrado 490.2.

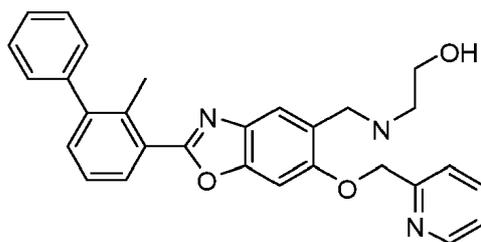
### 55 **Ejemplo 30**

**2-({[2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil}amino)etanol**

60

65

5



10

15

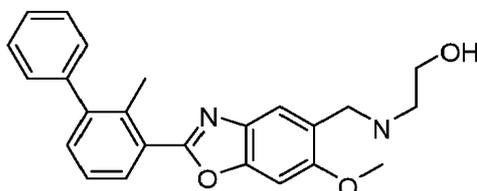
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 2-(bromometil)piridin reemplazando al bromoacetnitrilo en el *Paso 5* y etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{29}H_{28}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 466.2; encontrado 466.3.

### Ejemplo 31

20

#### 2-([6-metoxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)amino)etanol

25



30

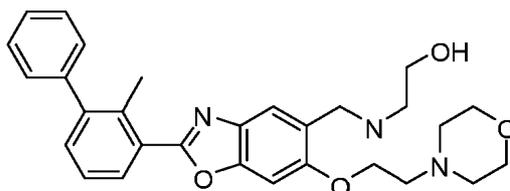
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con yoduro de metilo reemplazando al bromoacetnitrilo en el *Paso 5* y etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{24}H_{25}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 389.2; encontrado 389.2.

35

### Ejemplo 32

#### 2-([2-(2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)amino)etanol

40



45

50

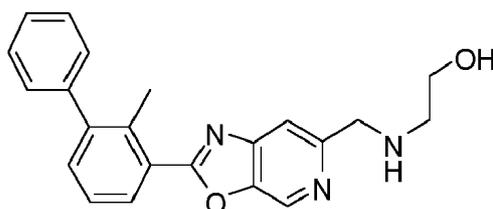
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con cloruro de hidrógeno de 4-(2-bromoetil)morfolina, colocando bromoacetnitrilo en el *Paso 5* y etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el *Paso 7*. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para  $C_{29}H_{34}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 488.2; encontrado 488.2.

### Ejemplo de referencia 33

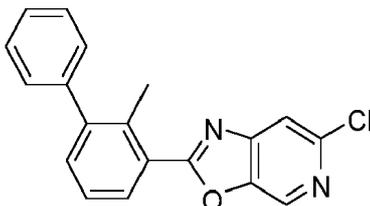
55

#### 2-([2-(2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-6-il]metil)amino)etanol

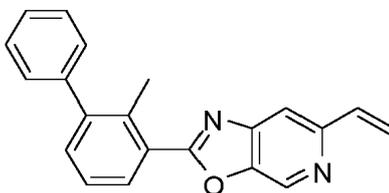
60



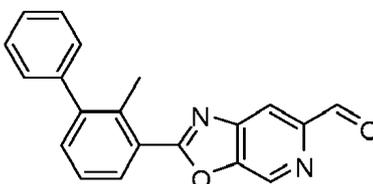
65

**Paso 1: 6-cloro-2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 7* con clorhidrato de 4-amino-6-cloropiridin-3-ol (*Anichem, N° de cat. K10684*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo en el *Paso 1*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 30% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para  $C_{19}H_{14}ClN_2O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 321.1; encontrado 321.1.

**Paso 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 3* con 6-cloro-2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina reemplazando a la 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina en el *Paso 3*. El residuo se usó directamente para el paso siguiente. LC-MS calculada para  $C_{21}H_{17}N_2O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 313.1; encontrado 313.1.

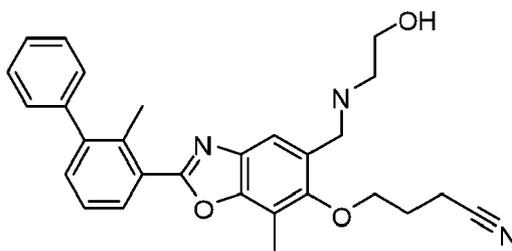
**Paso 3: 2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbaldehído**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 7* con 2-(2-metilbifenil-3-il)-6-vinil[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina reemplazando a la 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina en el *paso 4*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 40% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para  $C_{20}H_{15}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 315.1; encontrado 315.0.

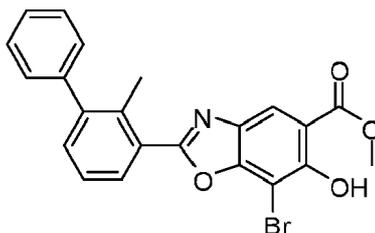
**Paso 4: 2-([2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-6-il]metil]amino)etanol**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 2-(2-metilbifenil-3-il)[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbaldehído (producto del *Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{22}H_{22}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360.2; encontrado 360.1.

**Ejemplo 34****4-([5-([2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi)butanonitrilo**

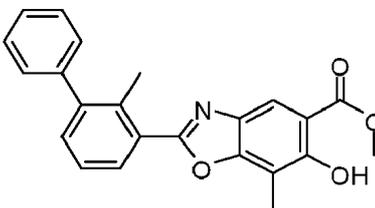


Paso 1: 7-bromo-6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo



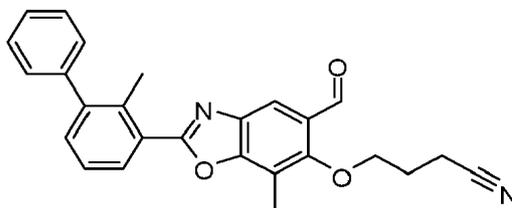
A una solución de 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (producto del Paso 3 en el *Ejemplo 26*: 223,1 mg, 0,621 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió lentamente N-bromosuccinimida (122 mg, 0,683 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió otro lote de N-bromosuccinimida (122 mg, 0,683 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50° C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se concentró para dar un residuo, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 438.0, 440.0; encontrado 438.0, 440.0.

Paso 2: 6-hidroxi-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 5* con 7-bromo-6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (producto del Paso 1) reemplazando al 6-bromo-5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo en el Paso 1. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 20% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 374.1; encontrado 374.1.

Paso 3: 4-[5-formil-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]butanonitrilo



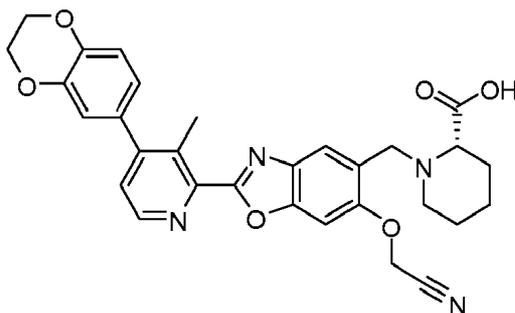
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 6-hidroxi-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (producto del Paso 2) reemplazando al 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo en el Paso 4-6. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 411.2; encontrado 411.1.

Paso 4: 4-[5-[(2-hidroxi)etil]amino]metil]-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]butanonitrilo

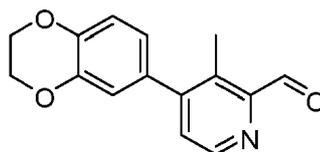
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 4-([5-formil-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi)butanonitrilo (producto *del Paso 3*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 456.2; encontrado 456.2.

### Ejemplo 35

**Ácido (2S)-1-({6-(cianometoxi)-2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidina-2-carboxílico**

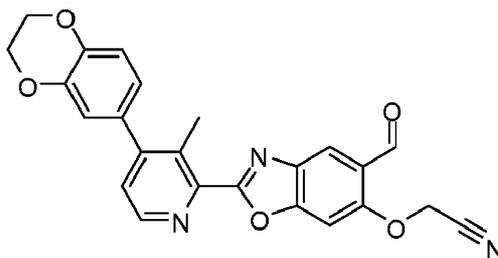


*Paso 1: 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridina-2-carbaldehído*



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 17* con 2-cloro-4-yodo-3-metilpiridin (Aldrich, N<sup>o</sup> de cat. 724092) reemplazando al 2-bromo-6-yodobenzonitrilo en los *Pasos 1-3*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 256.1; encontrado 256.1.

*Paso 2: ({2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il]oxi)acetonitrilo*



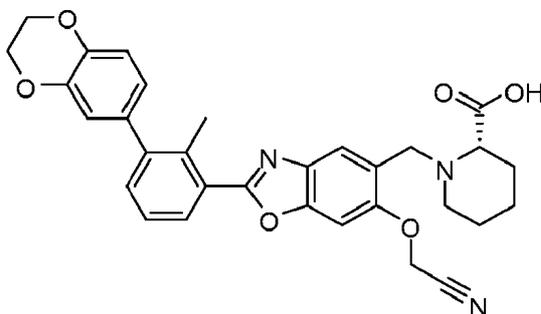
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-carbaldehído (producto *del Paso 1*) reemplazando al 2-metilbifenil-3-carbaldehído en el *Paso 3-6*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 428.1; encontrado 428.1.

*Paso 3: Ácido (2S)-1-({6-(cianometoxi)-2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidina-2-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con ({2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-metilpiridin-2-il]-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il]oxi)acetonitrilo (producto *del Paso 2*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído en el último paso. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 541.2; encontrado 541.3.

**Ejemplo 36**

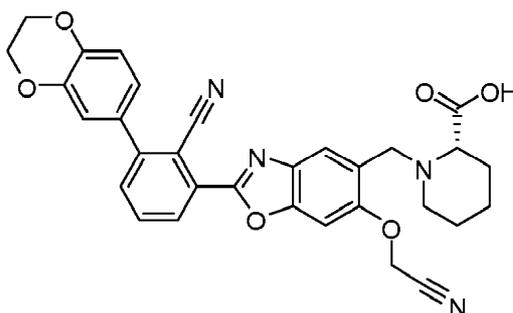
**Ácido (2S)-1-({6-(cianometoxi)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-1,3-benzoxazol-5-il}metil)piperidina-2-carboxílico**



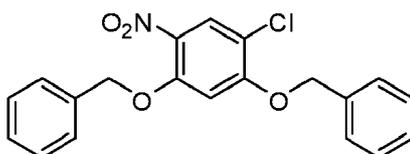
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehído (producto del *Paso 2* en el *Ejemplo 15*) reemplazando al 2-metilbifenil-3-carbaldehído en el *Paso 3*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 540.2; encontrado 540.2.

**Ejemplo 37**

**Ácido (2S)-1-[[2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-6-(cianometoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico**



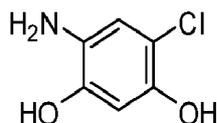
*Paso 1: 1,5-bis(benciloxi)-2-cloro-4-nitrobenzoceno*



A una solución de 5-bromo-4-cloro-2-nitrofenol (*Combi-Blocks*, N° de cat. LD-1305: 1603 mg, 6,352 mmol) y bromuro de bencilo (831 µl, 7,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y acetonitrilo (6 ml) se le añadió carbonato de potasio (1050 mg, 7,62 mmol). La mezcla se agitó a 50° C durante 30 min. Después de la filtración, la solución se concentró y se usó directamente para el paso siguiente.

A una solución de alcohol bencilico (3200 µl, 31 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 324 mg, 8,10 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se añadió gota a gota a una solución de 1-(benciloxi)-5-bromo-4-cloro-2-nitrobenzoceno bruto en N,N-dimetilformamida (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 50° C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y luego se concentró para proporcionar un producto bruto. LC-MS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClNaNO<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 392.1; encontrado 392.1.

*Paso 2: 4-amino-6clorobenceno-1,3-diol*



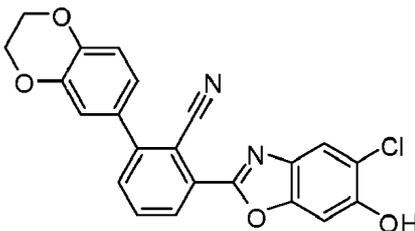
5 A una mezcla de 1,5-bis(benciloxi)-2-cloro-4-nitrobenzono bruto (319,1 mg, 0,8629 mmol) y paladio sobre carbono (10% en peso, 63 mg, 0,059 mmol) en metanol (3,0 ml) se le añadió trietilsilano (1380  $\mu$ l, 8,63 mmol) a 0° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Tras finalizar, la mezcla se filtró; el filtrado se concentró y se usó directamente. LC-MS calculada para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 160.0; encontrado 160.0.

10

*Paso 3: 2-(5-cloro-6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilo*

15

20



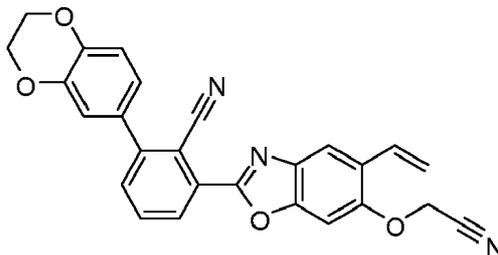
25

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 4-amino-6-clorobenceno-1,3-diol (producto del *Paso 2*) reemplazando 5-amino-2,4-dihidroxi benzoato de metilo y 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-formilbenzonitrilo reemplazando al 2-metilbifenil-3-carbaldehído en el *Paso 3*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 60% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 405.1; encontrado 405.0.

*Paso 4: 2-[6-(cianometoxi)-5-vinil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilo*

30

35



40

45

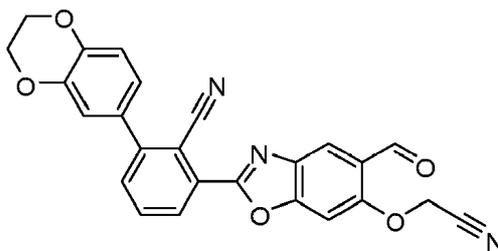
Se purgó una mezcla de trifluoro(vinil)borato de potasio (22,7 mg, 0,169 mmol), 2-[5-cloro-6-(cianometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilo (50,1 mg, 0,113 mmol), fosfato de potasio (71,9 mg, 0,339 mmol) y dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10 mg, 0,02 mmol) en un solvente mezclado de agua (0,5 ml) y terc-butanol (0,5 ml) con N<sub>2</sub> y luego se agitó a 100° C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se concentró al vacío. El material bruto se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 436.1; encontrado 436.1.

*Paso 5: 2-[6-(cianometoxi)-5-formil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilo*

50

55

60



65

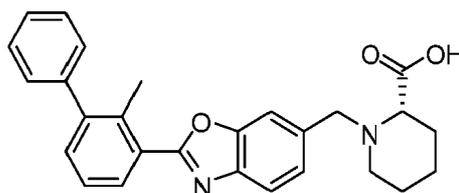
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 3* con 2-[6-(cianometoxi)-5-vinil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilo (producto del *Paso 4*) reemplazando al 7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-5-vinilfuro[3,2-b]piridina en el *Paso 4*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 438.1; encontrado 438.1.

*Paso 6: Ácido (2S)-1-[[2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-6-(cianometoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico*

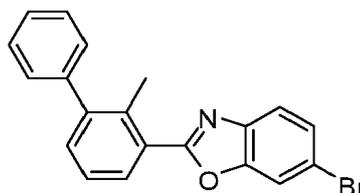
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 2-[6-(cianometoxi)-5-formil-1,3-benzoxazol-2-il]-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzocitrilo (producto del *Paso 5*) reemplazando al {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo en el último paso. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 551.2; encontrado 551.2.

### Ejemplo 38

**Ácido (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]metil]piperidina-2-carboxílico**

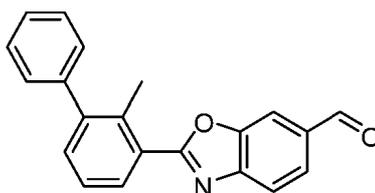


*Paso 1: 6-bromo-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol*



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 2-amino-5-bromofenol (*Combi-Blocks*, N° de cat. SS-6172) reemplazando al 5-amino-2,4-dihidroxi benzoato de metilo en el *Paso 3*. El material bruto se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrNO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 364.0; encontrado 364.0.

*Paso 2: 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído*



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 3* con 6-bromo-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol reemplazando al 5-cloro-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)furo[3,2-b]piridina en el *Paso 3-4*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 30% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 314.1; encontrado 314.1.

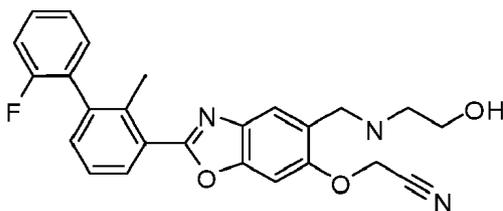
*Paso 3: Ácido (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]metil]piperidina-2-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el *Ejemplo 2* con 2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (producto del *Paso 2*) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il)furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído en el *Paso 5*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH<sub>4</sub>OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427.2; encontrado 427.1.

### Ejemplo 39

**[[2-(2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)-5-[[[(2-hidroxi)etil]amino]metil]-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitrilo**

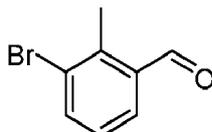
5



10

*Paso 1: 3-bromo-2-metilbenzaldehído*

15



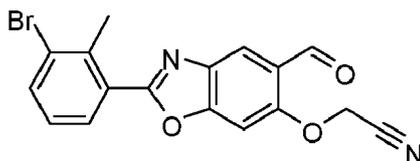
20

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con (3-bromo-2-metilfenil)metanol (*Aurum Pharmtech*, N° de cat. q-7366) reemplazando al (2-metilbifenil-3-il)metanol en el *Paso 1*. La finalización de la reacción se monitorizó por la TLC. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos.

25

*Paso 2: {[2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo*

30



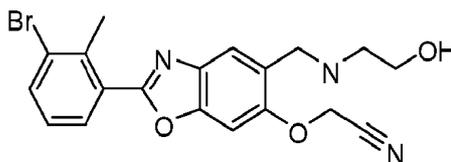
35

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 26* con 3-bromo-2-metilbenzaldehído reemplazando al 2-metilbifenil-3-carbaldehído en el *Paso 3-6*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 371.0, 373.0; encontrado 371.0, 373.0.

40

*Paso 3: [(2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-[(2-hidroxi)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo*

45



50

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 27* con {[2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-formil-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo reemplazando al {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo en el *último paso*. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 70% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 416.1, 418.1; encontrado 416.1, 418.1.

55

*Paso 4: [(2-(2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)-5-[(2-hidroxi)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo*

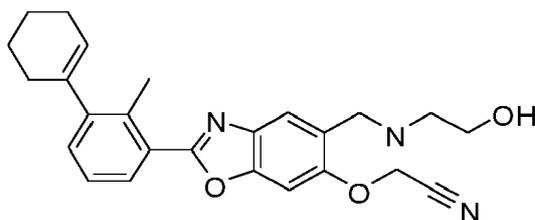
60

Se calentó una solución desgasificada de N<sub>2</sub> de [(2-(3-bromo-2-metilfenil)-5-[(2-hidroxi)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo (10,7 mg, 0,0257 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (4,32 mg, 0,0308 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,97 mg, 0,0013 mmol) y carbonato de sodio (6,81 mg, 0,0643 mmol) en un solvente mixto de alcohol terc-butílico (0,1 ml) y agua (0,05 ml) se calentó a 100° C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 432.2; encontrado 432.2.

#### Ejemplo de referencia 40

65

**[(2-(3-ciclohex-1-en-1-il-2-metilfenil)-5-[(2-hidroxi)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo**



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 39* con 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (*Aldrich*, *Nº de cat.* 650277) reemplazando al ácido (2-fluorofenil)borónico en el *Paso 4*. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para  $C_{25}H_{28}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 418.2; encontrado 418.2.

#### Ejemplo A. Ensayo de unión de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de PD-1/PD-L1

Los ensayos se realizaron en una placa de poliestireno de 384 pocillos negra estándar con un volumen final de 20  $\mu$ l. Primero se diluyeron en serie los inhibidores en DMSO y luego se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 1%. Los ensayos se llevaron a cabo a 25°C en tampón PBS (pH 7,4) con Tween-20 al 0,05% y BSA al 0,1%. La proteína de PD-L1 humana recombinante (19-238) con una etiqueta His en el extremo C-terminal se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5229). La proteína de PD-1 humana recombinante (25-167) con etiqueta Fc en el extremo C-terminal también se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5257). Las proteínas de PD-L1 y PD-1 se diluyeron en el tampón de ensayo y se añadieron 10  $\mu$ l al pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron y las proteínas se preincubaron con inhibidores durante 40 minutos. A la incubación le siguió la adición de 10  $\mu$ l de tampón de detección de HTRF suplementado con IgG antihumana marcada con criptato de Europio (PerkinElmer-AD0212) específica para Fc y anticuerpo anti-His conjugado con Alociocianina SureLight® (APC, PerkinElmer-AD0059H). Después de la centrifugación, la placa se incubó a 25° C durante 60 min. antes de leer en un lector de placas PHERAstar FS (relación 665nm/620nm). Las concentraciones finales en el ensayo fueron: PD1 -3 nM, PD-L1 10 nM, IgG antihumana de europio 1 nM y alociocianina anti-His 20 nM. La determinación de IC<sub>50</sub> se realizó ajustando la curva del porcentaje de actividad de control frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

Los compuestos de la presente divulgación, como se ejemplifica en los Ejemplos 1-40, mostraron valores de IC<sub>50</sub> en los siguientes intervalos: + = IC<sub>50</sub> ≤ 10 nM; ++ = 10 nM < IC<sub>50</sub> ≤ 100 nM; +++ = 100 nM < IC<sub>50</sub> ≤ 1000 nM

En la Tabla 1 se proporcionan los datos obtenidos para los compuestos del Ejemplo usando el ensayo de unión de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTRF) de PD-1/PD-L1 descrito en el Ejemplo A.

Tabla 1

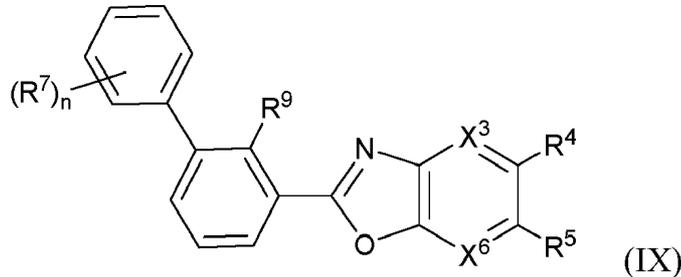
Ejemplo	PD-1/PD-L1 HTRF IC <sub>50</sub> (nM)
1	++
2	+++
3	++
4	++
5	++
6	++
7	++
8	+
9	+++
10	++
11	+
12	+
13	++
14	+
15	++
16	+
17	++
18	+

(continuación)

	<b>Ejemplo</b>	<b>PD-1/PD-L1 HTRF IC<sub>50</sub> (nM)</b>
	19	+++
5	20	+++
	21	++
	22	++
	23	++
10	24	++
	25	+++
	26	+
	27	+
15	28	+
	29	++
	30	+
	31	+
20	32	+
	33	++
	34	++
	35	++
25	36	+
	37	++
	38	++
	39	+
30	40	++

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IX):



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

$X^3$  es N o  $CR^3$ ;

$X^6$  es N o  $CR^6$ ;

$R^9$  es  $CH_3$  o  $CN$ ;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $NHOR^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $C(O)NR^aR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^a$ ,  $OC(O)NR^aR^a$ ,  $NHR^a$ ,  $NR^aR^a$ ,  $NR^aC(O)R^a$ ,  $NR^aC(O)OR^a$ ,  $NR^aC(O)NR^aR^a$ ,  $C(=NR^a)R^a$ ,  $C(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$ ,  $NR^aS(O)R^a$ ,  $NR^aS(O)_2R^a$ ,  $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)NR^aR^a$ ,  $S(O)_2R^a$ , y  $S(O)_2NR^aR^a$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes  $R^b$ , con la condición de que por lo menos uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  sea distinto de H;

o dos sustituyentes  $R^7$  adyacentes en el anillo de fenilo, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo cicloalquilo  $C_{5-6}$  fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado y el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo  $C_{5-6}$  fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^b$  seleccionados independientemente;

cada  $R^a$  se selecciona independientemente de H,  $CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^a$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes  $R^d$ ;

cada  $R^d$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $NHOR^e$ ,  $OR^e$ ,  $SR^e$ ,  $C(O)R^e$ ,  $C(O)NR^eR^e$ ,  $C(O)OR^e$ ,  $OC(O)R^e$ ,  $OC(O)NR^eR^e$ ,  $NHR^e$ ,  $NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)R^e$ ,  $NR^eC(O)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(O)OR^e$ ,  $C(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ ,  $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ ,  $S(O)R^e$ ,  $S(O)NR^eR^e$ ,  $S(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2R^e$ ,  $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ , y  $S(O)_2NR^eR^e$ , en donde el alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^d$  están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes  $R^h$  seleccionados independientemente;

cada sustituyente  $R^b$  se selecciona independientemente de halo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $CN$ ,  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NHOR^c$ ,  $OR^c$ ,  $SR^c$ ,  $C(O)R^c$ ,  $C(O)NR^cR^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $OC(O)R^c$ ,  $OC(O)NR^cR^c$ ,  $C(=NR^c)NR^cR^c$ ,  $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$ ,  $NHR^c$ ,  $NR^cR^c$ ,  $NR^c(O)R^c$ ,  $NR^cC(O)OR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^c$ ,  $NR^cS(O)R^c$ ,  $NR^cS(O)_2R^c$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ ,  $S(O)R^c$ ,  $S(O)NR^cR^c$ ,  $S(O)_2R^c$  y  $S(O)_2NR^cR^c$ ; en donde el alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo  $C_{1-4}$  de  $R^b$  están cada uno además opcionalmente sustituidos

con 1-3 sustituyentes R<sup>d</sup> seleccionados independientemente;  
 cada R<sup>c</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>c</sup> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>f</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, N, NHOR<sup>g</sup>, OR<sup>g</sup>, SR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NHR<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup> NR<sup>g</sup>C(O)OR<sup>g</sup>, C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>C(=NR<sup>g</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)R<sup>g</sup>, S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>; en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>f</sup> están ocada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R<sup>n</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halo, N, R<sup>o</sup>, NHOR<sup>o</sup>, OR<sup>o</sup>, SR<sup>o</sup>, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, OC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NHR<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)OR<sup>o</sup>, C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>C(=NR<sup>o</sup>)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)R<sup>o</sup>, S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>; cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>g</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes R<sup>p</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, en donde el C<sub>1-4</sub> alquilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub> de R<sup>p</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>; o dos sustituyentes cualquiera de R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halo, CN, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHOR<sup>i</sup>, C(O)R<sup>i</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, C(O)OR<sup>i</sup>, OC(O)R<sup>i</sup>, OC(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NHR<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>i</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)R<sup>i</sup>, S(O)NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, (heteroarilo de 5-6 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub>, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-alquilo C<sub>1-4</sub> de R<sup>h</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>j</sup> seleccionados independientemente de cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, CN, NHOR<sup>k</sup>, OR<sup>k</sup>, SR<sup>k</sup>, C(O)R<sup>k</sup>, C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, C(O)OR<sup>k</sup>, OC(O)R<sup>k</sup>, OC(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NHR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(O)OR<sup>k</sup>, C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)R<sup>k</sup>, S(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, NR<sup>k</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, y S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub> de R<sup>j</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup> seleccionados independientemente; o dos grupos R<sup>h</sup> unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tomados junto con el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S; o dos sustituyentes R<sup>c</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>e</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>g</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R<sup>o</sup> cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> seleccionados independientemente;

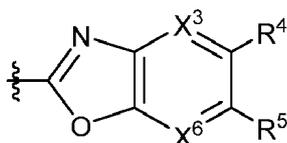
65 cada R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>,

heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C<sub>2-4</sub> y alquino C<sub>2-4</sub> de R<sup>e</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>o</sup> o R<sup>p</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>q</sup>;

5 cada R<sup>q</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, NHR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>12</sup> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, en donde el alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros de R<sup>q</sup> están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R<sup>12</sup> es<sup>s</sup> independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>; y el subíndice n es un número entero de 1, 2, 3, 4 o 5.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde la fracción:

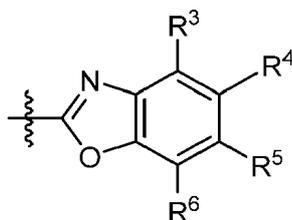
15



20

es:

25



30

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

35

- (a) X<sup>3</sup> es CH, R<sup>5</sup> es H y C<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>; o
- (b) X<sup>3</sup> es CH y X<sup>6</sup> es CR<sup>6</sup>.

40

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

45

- (a) R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>; o
- (b) R<sup>4</sup> es 2-hidroxi-etilaminometilo; o
- (c) R<sup>4</sup> es 2-hidroxi-etilaminometilo, 2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo o (R)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>.

50

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal o farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno H.

7. El compuesto de la reivindicación 4 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

55

- (a) R<sup>b</sup> es -NHR<sup>c</sup>; o
- (b) R<sup>b</sup> es -NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>

60

8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

65

- (a) R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente R<sup>d</sup>; o
- (b) dos sustituyentes R<sup>c</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>h</sup> independientemente seleccionados; o

(c) dos sustituyentes R<sup>c</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con 1 sustituyente R<sup>h</sup>.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-3**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de 2-hidroxi-etilaminometilo, 2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (S)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (R)-2-carboxipiperidina-1-ilmetilo, (3-cianofenil)metoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 2-morfolino-4-iletoxi y piridin-2-ilmetoxi.

10. El compuesto de la reivindicación **1**, en donde el compuesto se selecciona de:

(a)

ácido (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 2-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]amino)etanol;  
 ácido (2S)-1-[[7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 2-[[7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]amino)etanol;  
 ácido (2S)-1-[[2-(2-cianobifenil-3-il)-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 3-(5-[[2-(2-hidroxi-etil)amino]metil]-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)bifenil-2-carbonitrilo;  
 ácido (2S)-1-[[2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 2-[[2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il]metil]amino)etanol;  
 ácido (2S)-1-[[2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-7-metil-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico; y  
 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(5-[[2-(2-hidroxi-etil)amino]metil]-7-metil-1,3-benzoxazol-2-il)benzonitrilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b)

ácido (2S)-1-[[6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 [[5-[[2-(2-hidroxi-etil)amino]metil]-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitrilo;  
 ácido (2S)-1-[[6-(3-cianopropoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 3-[[5-[[2-(2-hidroxi-etil)amino]metil]-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]metil]benzonitrilo;  
 2-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]amino)etanol;  
 2-[[6-metoxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]amino)etanol;  
 2-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-6-(2-morfolino-4-iletoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]amino)etanol;  
 4-[[5-[[2-(2-hidroxi-etil)amino]metil]-7-metil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]butanonitrilo;  
 ácido (2S)-1-[[6-(cianometoxi)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 ácido (2S)-1-[[2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-6-(cianometoxi)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico;  
 ácido (2S)-1-[[2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]metil]piperidina-2-carboxílico; y  
 [(2-(2'-fluoro-2-metilbifenil-3-il)-5-[[2-(2-hidroxi-etil)amino]metil]-1,3-benzoxazol-6-il]oxi]acetonitrilo;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-9**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o un compuesto de la reivindicación **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-9**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo; un compuesto de la reivindicación **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la reivindicación **11** para su uso en un método para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-9**, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo; un compuesto de la reivindicación **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la reivindicación **11** para su uso en el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la interacción de PD-1/PD-L1, en donde la enfermedad o trastorno es una infección vírica o cáncer.

14. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación **13**, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

15. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación **14**, en donde:

(a) el cáncer se selecciona de cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región

- 5 anal, cáncer de estómago, cáncer de testículo, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluyendo los inducidos por asbesto, melanoma, melanoma maligno
- 10 metastásico, cáncer renal, carcinoma de células renales de células claras, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores sólidos, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cánceres hematológicos, linfoma, leucemia, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin (NHL) recidivante o refractario, linfoma no Hodgkin (NHL) folicular recurrente, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple; o
- 15 (b) el cáncer es un cáncer metastásico que expresa PD-L1; o  
(c) el cáncer es cáncer de pulmón; o  
(d) el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas; o
- 20 (e) el cáncer es cáncer de riñón; o  
(f) el cáncer es cáncer hepático; o  
(g) el cáncer es melanoma; o  
(h) el cáncer es cáncer de vejiga; o
- 25 (i) el cáncer es cáncer de uretra; o  
(j) el cáncer es cáncer renal; o  
(k) el cáncer es un carcinoma de células renales de células claras.

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-9**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo; un compuesto de la reivindicación **10**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 30 o una composición de la reivindicación **11** para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente.

35