

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 151**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/056 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2022** **PCT/EP2022/060546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2022** **WO22223689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2022** **E 22724448 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2025** **EP 4326717**

54 Título: **Inhibidores de la ferroportina modificados**

30 Prioridad:

22.04.2021 EP 21169916

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

06.06.2025

73 Titular/es:

VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.00%)

Rechenstrasse 37

9001 St. Gallen, CH

72 Inventor/es:

BUHR, WILM;

KALOGERAKIS, ARIS;

UMLAND, KLAUS-DANIEL;

REIM, STEFAN;

MANOLOVA, VANIA;

ALTERMATT, PATRICK y

FLACE, ANNA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 025 151 T3

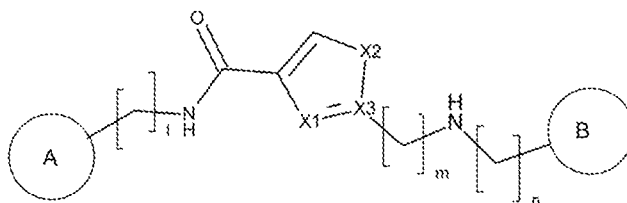
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Inhibidores de la ferroportina modificados

5 **Introducción**

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general (I)



10

y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención actúan como inhibidores de la ferroportina y, por tanto, son particularmente adecuados para el uso como medicamentos en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades causadas por un déficit de hepcidina o de trastornos del metabolismo del hierro que provocan un aumento de los niveles de hierro o un aumento de la absorción de hierro.

15

Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención son además particularmente adecuados para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la sobrecarga de hierro, incluyendo talasemia, anemia drepanocítica y hemocromatosis, así como el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas o causadas por el aumento de los niveles de hierro, aumento de la absorción de hierro o sobrecarga de hierro.

20 **Antecedentes y técnica anterior**

El hierro es un oligoelemento esencial para casi todos los organismos y es relevante en particular con respecto al crecimiento y la formación de sangre. El equilibrio del metabolismo del hierro en este caso se regula principalmente en el nivel de recuperación de hierro de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos y la absorción duodenal de hierro en la dieta. El hierro liberado es absorbido por el intestino, en particular a través de sistemas de transporte específicos (DMT-1, ferroportina), se transfiere a la circulación sanguínea y, por lo tanto, se transporta a los tejidos y órganos apropiados (transferrina, receptores de transferrina).

Los organismos mamíferos no pueden descargar activamente el hierro. El metabolismo del hierro está sustancialmente controlado por la hepcidina, una hormona peptídica producida en el hígado, a través de la liberación celular de hierro de los macrófagos, hepatocitos y enterocitos. La hepcidina actúa sobre la absorción de hierro a través del intestino y la placenta y sobre la liberación de hierro del sistema reticuloendotelial. En el organismo, la hepcidina se sintetiza en el hígado a partir de lo que se conoce como pro-hepcidina, estando la pro-hepcidina codificada por el gen conocido como el gen HAMP. La formación de hepcidina está regulada en correlación directa con el nivel de hierro del organismo, es decir, si el organismo recibe suficiente hierro y oxígeno, se forma más hepcidina, si los niveles de hierro y oxígeno son bajos, o en caso de eritropoyesis aumentada, se forma menos hepcidina. En las células de la mucosa del intestino delgado y en los macrófagos, la hepcidina se une con la proteína de transporte ferroportina, que transporta convencionalmente el hierro fagocitáticamente reciclado desde el interior de la célula a la sangre.

La proteína de transporte ferroportina es una proteína transmembrana que consta de 571 aminoácidos que se forman en el hígado, bazo, riñones, corazón, intestino y placenta. En particular, la ferroportina se localiza en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales. La ferroportina unida de esta forma actúa, por tanto, para exportar el hierro a la sangre. En este caso, es muy probable que la ferroportina transporte el hierro como Fe^{2+} . Si la hepcidina se une a la ferroportina, la ferroportina es transportada al interior de la célula, donde se produce su descomposición, de modo que la liberación del hierro fagocitáticamente reciclado de las células queda entonces casi completamente bloqueada. Si la ferroportina está inactivada, por ejemplo por hepcidina, de modo que no puede exportar el hierro que se almacena en las células de la mucosa, el hierro almacenado se pierde con el desprendimiento natural de células a través de las heces. Por lo tanto, se reduce la absorción de hierro en el intestino, cuando la ferroportina se inactiva o inhibe, por ejemplo por hepcidina. Adicionalmente, la ferroportina está marcadamente localizada en el sistema reticuloendotelial (SRE), al que también pertenecen los macrófagos. Por otra parte, si el nivel de hierro en suero disminuye, la producción de hepcidina en los hepatocitos del hígado se reduce para que se libere menos hepcidina y, en consecuencia, se inactive menos ferroportina, permitiendo que se transporte al suero una mayor cantidad de hierro almacenado.

De ello se desprende que el sistema hepcidina-ferroportina regula directamente el metabolismo del hierro y que, por lo tanto, un trastorno del mecanismo de regulación de la hepcidina tiene un efecto directo sobre el metabolismo del hierro en el organismo. En principio, el mecanismo de regulación hepcidina-ferroportina actúa a través de los dos principios opuestos siguientes:

Por un lado, un aumento de hepcidina lleva a la inactivación de ferroportina, bloqueando así la liberación de hierro almacenado de las células al suero, disminuyendo así el nivel de hierro en suero. En casos patológicos, una disminución del nivel de hierro en suero lleva a un nivel reducido de hemoglobina, a una reducción de la producción de eritrocitos y, por tanto, a anemia por deficiencia de hierro.

Por otra parte, una disminución de hepcidina da como resultado un aumento de ferroportina activa, permitiendo así una liberación mejorada de hierro almacenado y una absorción de hierro mejorada, por ejemplo, de los alimentos, aumentando así el nivel de hierro en suero. En casos patológicos, un aumento en el nivel de hierro lleva a una sobrecarga de hierro.

Los estados y enfermedades de sobrecarga de hierro se caracterizan por niveles excesivos de hierro. En este sentido, los problemas surgen del exceso del nivel sérico de hierro que conducen a hierro no unido a transferrina (HNUT). El HNUT es rápidamente absorbido inespecíficamente por los órganos, lo que lleva a una acumulación de hierro en tejidos y órganos. La sobrecarga de hierro causa muchas enfermedades y afecciones médicas no deseadas, incluyendo daño cardíaco, hepático y endocrino. Además, se ha observado acumulación de hierro en el cerebro en pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Como aspecto perjudicial particular del exceso de hierro libre, debe mencionarse la formación no deseada de radicales. En particular, los iones de hierro (II) catalizan la formación (entre otras cosas mediante la reacción de Fenton) de especies reactivas de oxígeno (ERO). Estas ERO causan daño al ADN, lípidos, proteínas y carbohidratos que tienen efectos de largo alcance en las células, tejidos y órganos y es bien conocida y se describe en la bibliografía que causa el llamado estrés oxidativo.

Además de los métodos convencionales para tratar la sobrecarga de hierro eliminando el hierro del organismo, p. ej., con agentes quelantes tales como la deferoxamina (también conocida como desferrioxamina B, N'-[5-[acetil(hidroxi)amino]pentil]-N-[5-({4-[(5-aminopentil)(hidroxi)amino]-4-oxobutanoil} amino)pentil]-N-hidroxisuccinamida o Desferal®), deferasirox (Exjade®, ácido 4-(3,5-bis(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico) y deferiprona (Ferriprox®, 3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-ona), se han descrito compuestos que actúan como agonistas de la hepcidina o que tienen un efecto inhibitorio o soporte sobre las vías reguladoras bioquímicas en el metabolismo del hierro, tales como los péptidos miméticos de la hepcidina. Dichos enfoques terapéuticos se basan en una participación directa en la vía alterada del metabolismo del hierro al actuar directamente a través del regulador primario hepcidina al proporcionar un mimético de hepcidina o un agonista de hepcidina, es decir, actuando en el sentido de un tipo de sustituto o suministro de hepcidina. El enfoque se basa en el fundamento terapéutico para tratar la sobrecarga de hierro, es decir, el exceso del nivel sérico de hierro, mediante la inhibición de ferroportina, a través del mecanismo de inactivación de la hepcidina, bloqueando así la absorción excesiva de hierro.

Los inhibidores de ferroportina y los métodos para preparar los mismos se han descrito en el documento WO2017/068089, en el documento WO2017/068090 y en la solicitud internacional WO2021/191202. Además, la solicitud internacional WO2018/192973 describe la preparación y cristalización de varias sales específicas de inhibidores de la ferroportina seleccionados descritos en la misma y como se describe en el documento WO2017/068089 y en el documento WO2017/068090.

El documento WO2011/029832 se refiere a compuestos de tiazol y oxazol que actúan como antagonistas de la hepcidina y que se describen como adecuados en el uso para el tratamiento de enfermedades por deficiencia de hierro.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos terapéuticamente eficaces que puedan usarse para una terapia eficaz para la profilaxis y el tratamiento de los trastornos del metabolismo del hierro que se asocian con un aumento de los niveles de hierro, tal como, en particular, la sobrecarga de hierro. En un objeto adicional, los nuevos compuestos deben presentar pocos efectos secundarios y tener una toxicidad muy baja y una buena biodisponibilidad y compatibilidad. Asimismo, estos nuevos compuestos, a diferencia de los compuestos quelantes de hierro conocidos, deberían ser adecuados para prevenir la aparición de niveles aumentados de hierro y, por tanto, de los trastornos relacionados, en lugar de eliminar el exceso de hierro del cuerpo cuando la sobrecarga de hierro ya se ha producido. En un objeto adicional, los nuevos compuestos deben tener una estructura definida (estequiometría) y deben prepararse mediante procesos de síntesis simples, presentar una menor sensibilidad y una mayor eficacia duradera en comparación con los compuestos biomoleculares conocidos, tales como anticuerpos.

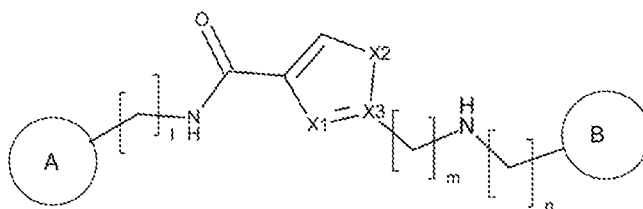
Este objetivo se logró mediante el desarrollo de los compuestos novedosos de acuerdo con las fórmulas que se definen en el presente documento, tales como, en particular, la fórmula (I), que se ha descubierto que actúan como inhibidores de la ferroportina, siendo por tanto adecuados para usar en la inhibición del transporte de hierro, y siendo por tanto eficaces en la profilaxis y el tratamiento de los trastornos del metabolismo del hierro que están asociados a un aumento de los niveles de hierro, tales como, en particular, la sobrecarga de hierro, así como en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades causadas por el déficit de hepcidina, enfermedades relacionadas o causadas por el aumento de los niveles de hierro o la sobrecarga de hierro y enfermedades asociadas a eritropoyesis ineficaz.

Descripción detallada de la invención

Los inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos específicos que tienen la fórmula estructural general (I) como se define en el presente documento, actúan como inhibidores de la ferroportina, inhibiendo así eficazmente el transporte de hierro y, en consecuencia, siendo particularmente adecuados para el uso como medicamentos, en particular para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades causadas por el déficit de hepcidina, enfermedades asociadas a eritropoyesis ineficaz o trastornos del metabolismo del hierro que conllevan a un aumento de los niveles de hierro, tales como, particularmente, los estados de sobrecarga de hierro, tales como, en particular, la talasemia y la hemocromatosis. Muy en particular, los nuevos compuestos resultaron ser adecuados para tratar la talasemia y la hemocromatosis. Los nuevos compuestos también son adecuados para el tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicamente bajos de hepcidina y para el uso en la inhibición del transporte de hierro. En particular, los nuevos compuestos descritos en el presente documento muestran una buena estabilidad metabólica y una buena biodisponibilidad, lo que los hace particularmente adecuados como compuestos farmacológicos.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

Por consiguiente, la invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (I)



en donde

l es un número entero de 1 o 2;

m y n son independientemente un número entero de 1, 2 o 3;

X¹ es N, S u O;

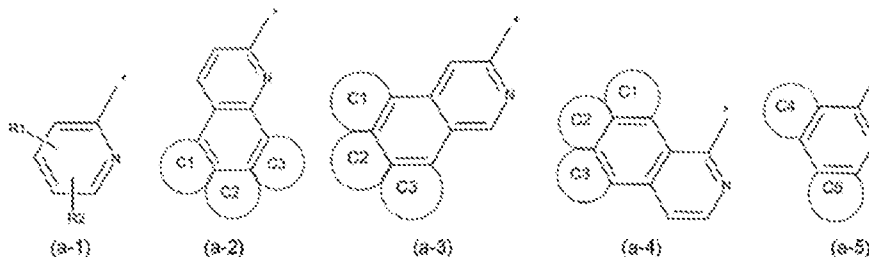
X² es N, S, O o CR⁴;

X³ es C o N;

con la condición de que uno de X¹ y X² sea N y si X³ es N, entonces X² es CR⁴; y en donde R⁴ representa

- H,
- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, o
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,

A representa uno de los siguientes grupos (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5)



en donde * indica la posición de unión;

R¹ y R² representan independientemente

- H,
- halógeno,

- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, o
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

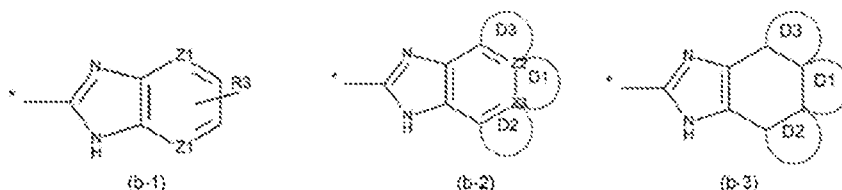
5 en las fórmulas (a-2), (a-3) y (a-4) uno de C1, C2 y C3 está presente, y en la fórmula (a-5) tanto C4 como C5 están presentes, y C1, C2, C3, C4 y C5 representan independientemente

- 10
- un anillo arilo de 6 miembros fusionado,
 - un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado,
 - un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, o
 - un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros fusionado; y

15 en donde los grupos (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5) llevan 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre

- 15
- halógeno,
 - alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
 - haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, o
 - alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;
- 20

B representa uno de los siguientes grupos (b-1), (b-2) y (b-3)



25 en donde * indica la posición de unión;
R³ representa

- H,
- arilo de 6 miembros no sustituido o sustituido,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido,
- heteroarilo bicíclico no sustituido o sustituido,
- cicloalquilo de 5 o 6 miembros,
- heterociclilo de 5 o 6 miembros,
- heterociclilalquilo de 5 o 6 miembros,
- arilalquilo de 6 miembros,
- arilalquinilo de 6 miembros no sustituido o sustituido,
- heteroarilalquinilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, o
- un grupo fenilo, que forma un anillo bicíclico fusionado con un grupo cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

40 Z¹ representa N o C,
con la condición de que no más de un Z¹ represente N;
en las fórmulas (b-2) y (b-3) uno de D1, D2 y D3 está presente y representa

- 45
- un anillo arilo de 6 miembros fusionado,
 - un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado,
 - un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado,
 - un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros fusionado; y

50 en donde los grupos (b-2) y (b-3) llevan 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre

- 55
- halógeno,
 - alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
 - haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
 - alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

Z² y Z³ representan N o C,
con la condición de que Z² pueda representar N cuando D2 está presente y Z³ pueda representar N cuando D3 está presente;

60 y en donde los compuestos (I) se caracterizan por que al menos uno de los grupos A y B contiene al menos 3

anillos;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

5 El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan con una selección a partir del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables.

10 La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituyente(s) opcional(es)" significa que el número de sustituyentes puede ser igual o diferente de cero. A menos que se indique lo contrario, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan acomodarse reemplazando un átomo de hidrógeno con un sustituyente que no sea hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Comúnmente, es posible que el número de sustituyentes opcionales, cuando están presentes, sea 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2 o 3.

15 Si se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", p. ej., en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, significa "1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1, 2, 3 o 4, más particularmente 1, 2 o 3, incluso más particularmente 1 o 2".

20 La expresión "que comprende" o "que contiene" cuando se usa en las reivindicaciones o en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

25 Si dentro de la presente memoria descriptiva se hace referencia a algún elemento como "según lo mencionado en el presente documento" o "según lo definido (en cualquier parte) en el presente documento", significa que se puede mencionar en cualquier parte de la presente memoria descriptiva o puede tener el significado como se define en cualquier parte de la presente memoria descriptiva.

30 Los términos usados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"Halógeno" o "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo, una selección preferida se refiere al cloro o al flúor, una selección preferida adicional se refiere al bromo o al flúor, lo más preferentemente es flúor.

35 El término "alquilo C₁-C₃" significa un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado, que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, p. ej., un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

40 El grupo alquilo C₁-C₃ puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, preferentemente con 1 sustituyente. Dichos sustituyentes opcionales se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en: halógeno (formando un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno, como se define a continuación y en el presente documento se indica también como "haloalquilo C₁-C₃"), un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los ejemplos incluyen cicloalquilo C₃-C₆ que contiene preferentemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, tal como, preferentemente, ciclopropilo y ciclohexilo (en el presente documento también indicado como "cicloalquilo C₁-C₃"), un anillo heterociclilo de C₅-C₆ miembros tal como, preferentemente, morfolinilo y piperazinilo (en el presente documento también indicado como "heterociclilalquilo"), un anillo arilo, tal como, preferentemente, fenilo (en el presente documento también indicado como "arilalquilo"), un anillo heteroarilo de C₅-C₆ miembros (en el presente documento también indicado como "heteroarilalquilo").

50 La expresión "haloalquilo C₁-C₃" se refiere a un grupo alquilo monovalente-C₁-C₃, lineal o ramificado, saturado, que tiene el significado que el definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de cloro o flúor. Más particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor e incluso más particularmente, todos dichos átomos de halógeno son átomos de flúor ("fluoroalquilo C₁-C₃"). Dicho grupo haloalquilo C₁-C₃ es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 1,3-difluoropropano-2-ilo, en donde se prefiere particularmente un grupo trifluorometilo.

55 La expresión "alcoxi C₁-C₃" se refiere a un grupo monovalente, lineal o ramificado, saturado de fórmula (alquilo C₁-C₃)-O-, en el que la expresión "alquilo C₁-C₃" es como se define anteriormente, p. ej., un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi o isopropoxi, siendo un grupo metoxi particularmente preferido.

60 La expresión "grupo aminocarbonilo" indica un grupo -[NR^y-(C=O)-] o en el caso de un grupo aminocarbonilo terminal como sustituyente puede estar representado por un grupo NR^yR^z(C=O)-, en donde R^y y R^z representan preferentemente e independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₃, tal como, preferentemente, un grupo metilo, incluyendo un grupo aminocarbonilo, un grupo monoalquil-aminocarbonilo y un grupo dialquil-aminocarbonilo.

65 En general, el término "arilo" incluye los residuos de hidrocarburos aromáticos que contienen de 6 a 14 átomos de

carbono (excluyendo los átomos de carbono de los posibles sustituyentes), que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno. Se prefiere un anillo de 6 miembros, tal como fenilo.

5 En general, la expresión "heteroarilo" incluye residuos de hidrocarburos heteroaromáticos que contienen de 4 a 9 átomos de carbono en el anillo, que contienen adicionalmente de 1 a 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre S, O y N en el anillo, y por lo tanto forman residuos heteroaromáticos de 5 a 12 miembros que pueden ser monocíclicos o bicíclicos.

10 Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen preferentemente grupos heteroarilo monocíclicos de 5 y 6 miembros, tales como piridilo (piridinilo), piridil-N-óxido, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo (tiofenilo), furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, incluyendo del grupo de heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo tiazolilo, tal como tiazol-2-ilo, 2-tiazol-2-ilo, 2-tiazol-4-ilo, tienilo (tiofenilo), tal como tien-3-ilo, pirazolilo tal como 1-pirazol-4-ilo, 3-pirazol-5-ilo, imidazolilo tal como imidazol-2-ilo, 2-imidazol-4-ilo, 1-imidazol-4-ilo, triazolilo tal como 1-triazol-3-ilo, 1-triazol-4-ilo, tal como 1,2,4-triazol-3-ilo o 1,2,3-triazol-4-ilo, oxazolilo tal como 2-oxazol-4-ilo, 2-oxazol-5-ilo, oxadiazolilo tal como 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y del grupo de heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, piridilo (piridinilo) tal como pirid-1-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 2-pirid-4-ilo, 2-pirid-6-ilo, 3-pirid-5-ilo (piridin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-piridin-4-ilo, 2-piridin-6-ilo, 3-piridin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo. Los grupos heteroarilo preferidos son piridinilo, pirrolilo, oxazolilo y tetrazolilo.

20 Los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen preferentemente indolizino, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, y benzimidazolilo tal como benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-4-ilo, benzimidazol-5-ilo. Se prefiere particularmente un grupo benzimidazolilo.

25 En general, el término "cicloalquilo" incluye anillos alifáticos que contienen de 3 a 8, más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. El cicloalquilo incluye un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo, prefiriéndose un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

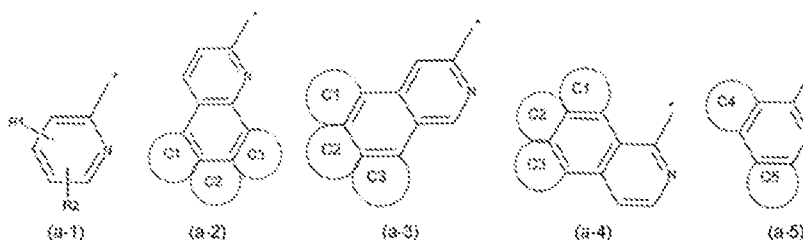
30 En general, el término "heterociclilo" incluye residuos heterocíclicos mono o bicíclicos de 4 a 8 miembros saturados o insaturados que contienen de 1 a 3, preferentemente de 1 a 2 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre N, O y S, incluyendo azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, tetrahidrofuranilo, dioxolano, tetrahidrotiofenilo, oxatolano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tiano, ditiano, tritiano, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, dioxano, etc., tal como azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-tiofen-2-ilo, tetrahidro-tiofen-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, piperazín-1-ilo, piperazín-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, etc. Particularmente se prefieren residuos de dioxolano, dioxano, piperazino y morfolino.

40 Los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden estar unidos mediante un enlace directo, una cadena de alquilo C₁-C₃, preferentemente una cadena de alquilo C₁ o una cadena de alquino, tal como, preferentemente, una cadena de etinilo (-C≡C-), o los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden condensarse con anillos aromáticos (preferentemente con un anillo fenilo) formando sistemas de anillos fusionados según lo definido en el presente documento.

45 Los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, incluyendo grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo fusionados, pueden llevar 1, 2 o 3 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre halógeno según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente F, Br y Cl, alquilo C₁-C₃ tal como, preferentemente, metilo, haloalquilo C₁-C₃ según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente trifluorometilo, y alcoxi C₁-C₃ según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente metoxi.

50 Los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo según lo definido en el presente documento, en particular, forman uno de los grupos A y/o B según lo definido en el presente documento.

En el mismo, el grupo A representa uno de los siguientes grupos (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5)



55 En el mismo, un grupo (a-1) es un grupo piridinilo, que lleva 0 sustituyentes (R¹/R² representan hidrógeno) o 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes R¹/R², seleccionados independientemente entre halógeno según lo definido

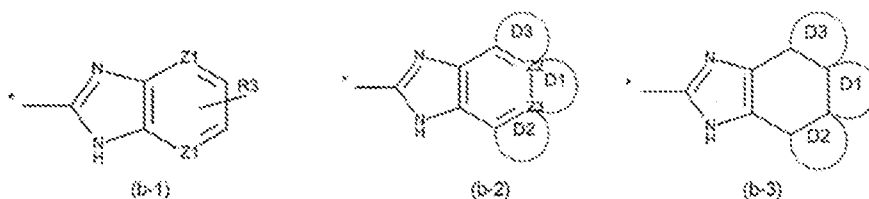
anteriormente, tal como, preferentemente F, Br y Cl, alquilo C₁-C₃ tal como, preferentemente, metilo, haloalquilo C₁-C₃ según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente trifluorometilo, y alcoxi C₁-C₃ según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente metoxi.

5 Los grupos (a-2), (a-3) y (a-4) representan sistemas de anillos fusionados (condensados), en donde en las fórmulas (a-2), (a-3) y (a-4) un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo fusionado según lo definido anteriormente está presente en una de las posiciones indicadas por C1, C2 y C3, preferentemente formando un sistema de anillos tricíclicos fusionados.

10 El grupo (a-5) representa un sistema de anillos fusionados (condensados), en donde dos anillos fusionados iguales o diferentes seleccionados entre anillos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo según lo definido anteriormente están presentes en las posiciones indicadas por C4 y C5.

El grupo B representa uno de los siguientes grupos (b-1), (b-2) y (b-3)

15



En este sentido, un grupo (b-1) puede representar un grupo bencimidazolilo ($Z^1 = C$) o un grupo azabencimidazol (un $Z^1 = N$), que lleva 0 sustituyentes (R^3 representa hidrógeno) o 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes, preferentemente 1 sustituyente, R^3 seleccionado entre un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo y un sistema de anillos bicíclicos fusionados, incluyendo un anillo fenilo que lleva un anillo cicloalquilo o heterociclilo fusionado, cada uno según lo definido anteriormente, que está unido mediante un enlace directo, correspondiente a R^3 que representa un grupo arilo, un grupo heteroarilo (mono- o bicíclico), un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclilo o un sistema de anillos bicíclicos fusionados, incluyendo un anillo fenilo que lleva un anillo cicloalquilo o heterociclilo fusionado, o que está unido a través de una cadena de alquilo C₁-C₃, preferentemente una cadena de alquilo C₁ o una cadena de alquinilo, tal como, preferentemente, una cadena de etinilo. Si Z^1 representa N, entonces con la condición de que no más de un Z^1 represente N.

20

25

Un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo unido mediante una cadena de alquilo C₁-C₃, preferentemente una cadena de alquilo C₁, corresponde a R^3 que representa un grupo arilalquilo, un heteroarilalquilo, un cicloalquilalquilo o un heterocicilalquilo, en donde "alquilo" preferentemente representa alquilo C₁-C₃. Un grupo arilo, tal como un grupo fenilo, y un grupo heterocicilalquilo, tal como un grupo piperazinilmetilo o un grupo morfolinilmetilo, son preferidos.

30

Un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo unido mediante una cadena de alquinilo, tal como, preferentemente, una cadena de etinilo, corresponde a R^3 que representa un grupo arilalquinilo, un heteroarilalquinilo, un cicloalquilalquinilo o un heterocicilalquinilo, en donde "alquinilo" representa preferentemente etinilo. Un grupo arilalquinilo, tal como un grupo feniletinilo, y un grupo heteroarilalquinilo, tal como un grupo piridiniletinilo, son preferidos. En este sentido, el anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo puede llevar 1, 2 o 3 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre halógeno según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente F, Br y Cl, alquilo C₁-C₃ tal como, preferentemente, metilo, haloalquilo C₁-C₃ según lo definido anteriormente tal como, preferentemente, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃ según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente, metoxi, un grupo aminocarbonilo según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente, un grupo dimetilaminocarbonilo, y un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros según lo definido anteriormente, tal como, preferentemente un grupo oxazolilo.

35

40

45

Dichos grupos también se denominan en el presente documento "arilalquinilo no sustituido o sustituido", "heteroarilalquinilo no sustituido o sustituido", "cicloalquilalquinilo no sustituido o sustituido" y "heterocicilalquinilo no sustituido o sustituido".

Los grupos (b-2) y (b-3) representan sistemas de anillos fusionados (condensados), en donde en las fórmulas (b-2) y (b-3) un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo fusionado según lo definido anteriormente está presente en una de las posiciones indicadas por D1, D2 y D3, preferentemente formando un sistema de anillos tricíclicos fusionados. En la fórmula (b-2) preferentemente ambos de Z^2/Z^3 representan C. Si uno de Z^2 o Z^3 es N, entonces con la condición de que Z^2 pueda representar N cuando D2 está presente y Z^3 pueda representar N cuando D3 está presente. También es posible que D1, D2 o D3 esté presente y ambos Z^2/Z^3 representen C.

50

55

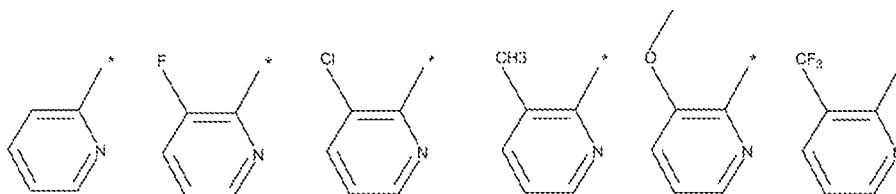
Los grupos (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5), (b-2) y (b-3) pueden llevar opcionalmente 1, 2 o 3, preferentemente 1 o 2, sustituyentes iguales o diferentes, que se seleccionan independientemente entre halógeno tal como, preferentemente, Cl o F, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado tal como, preferentemente, metilo o etilo, haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado

ES 3 025 151 T3

tal como, preferentemente, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, tal como, preferentemente metoxi, un grupo alcoxialquil éter tal como, preferentemente, un grupo metoxietil éter [-O-CH₂-CH₂-O-CH₃], un grupo aminocarbonilo tal como, preferentemente, un grupo dimetilaminocarbonilo, y un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como, preferentemente un grupo oxazolilo, cada uno según lo definido anteriormente. Dicho sustituyente opcional se representa también en lo sucesivo en el presente documento por R^x. Las fórmulas siguientes incluyen posibles grupos no sustituidos, en donde R^x está ausente o corresponde a hidrógeno.

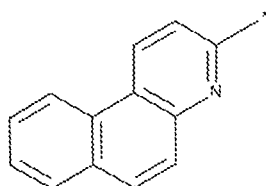
Del grupo (a-1) se prefieren particularmente un grupo piridinilo no sustituido (R¹ y R² representan hidrógeno) y los siguientes grupos piridinilo sustituido:

10



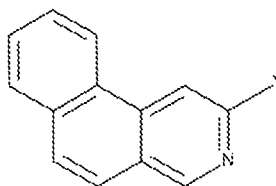
Del grupo (a-2) es particularmente preferido el siguiente grupo:

15

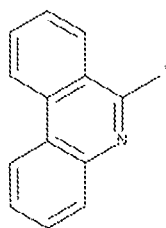


Del grupo (a-3) es particularmente preferido el siguiente grupo:

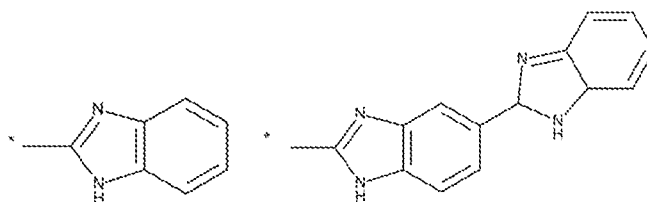
20

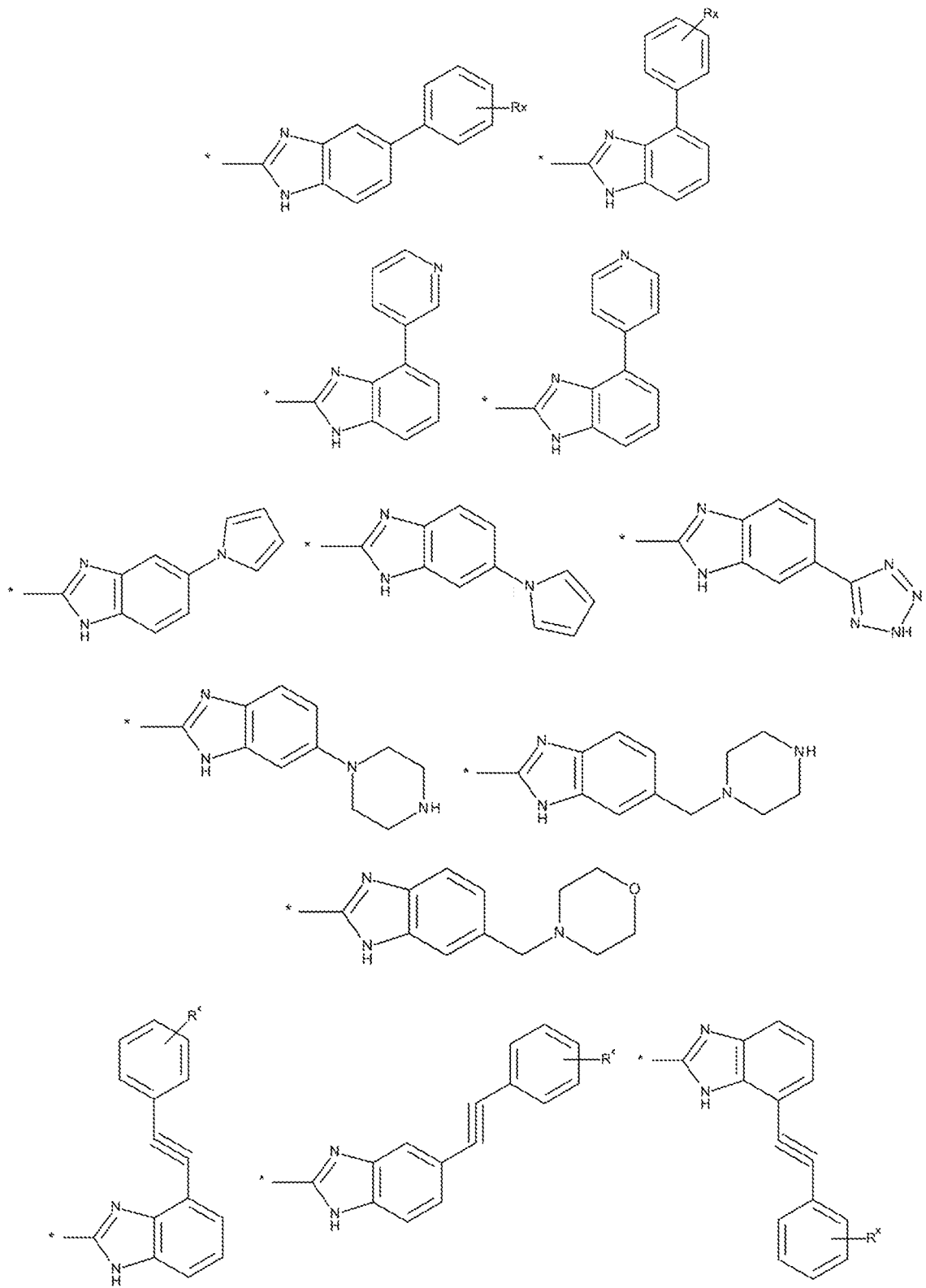


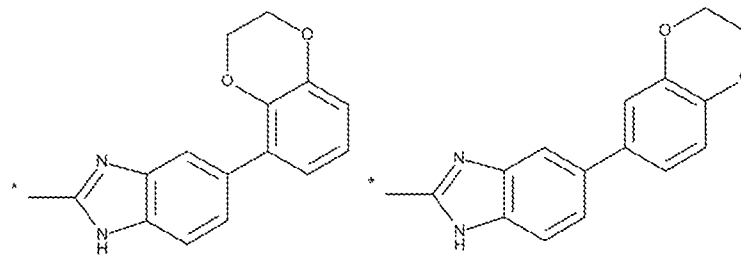
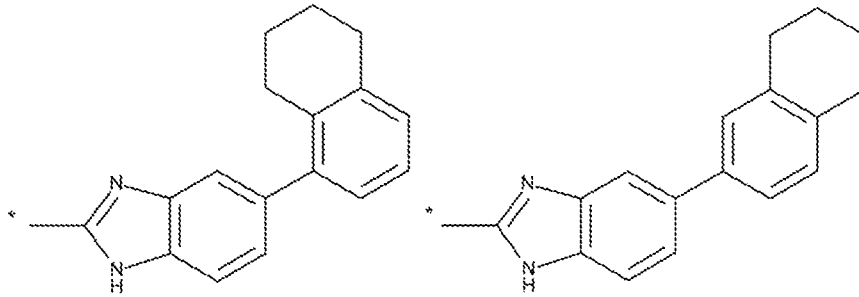
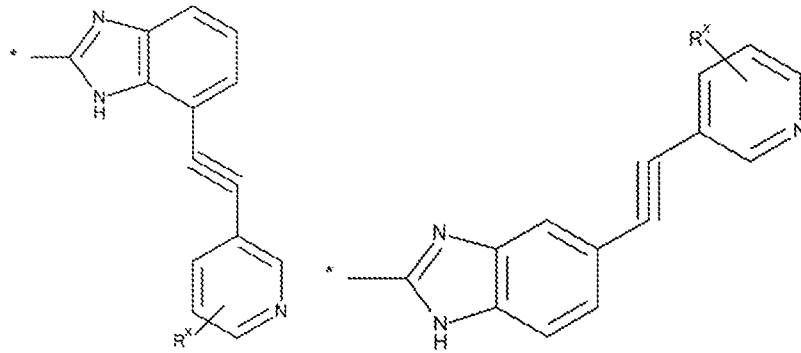
Del grupo (a-5) es particularmente preferido el siguiente grupo:



25 Del grupo (b-1) son particularmente preferidos los siguientes grupos, en donde R^x puede estar ausente (es decir, representar hidrógeno) o puede tener el significado según lo definido anteriormente:

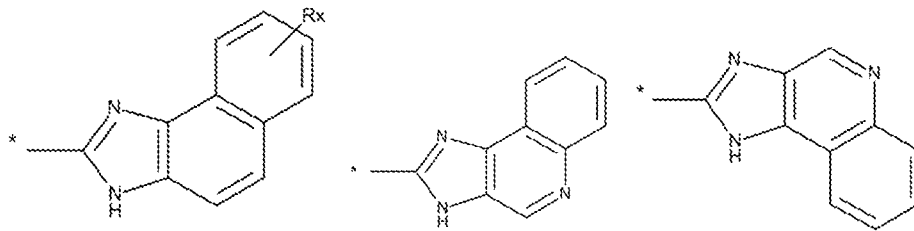
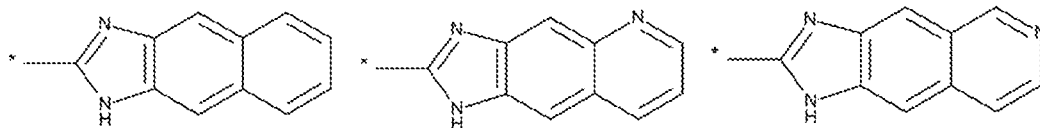




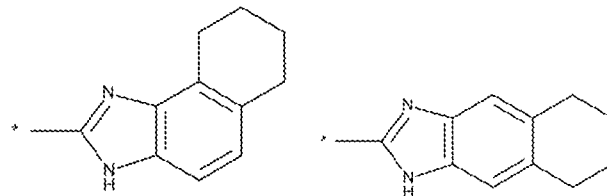


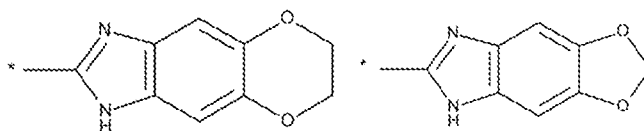
5

Del grupo (b-2) son particularmente preferidos los siguientes grupos:

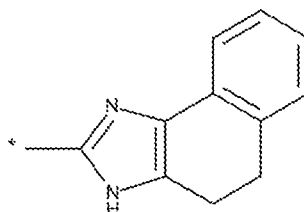


10





Del grupo (b-3) son particularmente preferidos los siguientes grupos:



5

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se caracterizan por que al menos uno de los grupos A y B contiene al menos 3 (tres) anillos. Esto significa, que uno o ambos de los grupos A y B representan un sistema de anillos de al menos 3 anillos fusionados, en donde los anillos fusionados individuales pueden seleccionarse independientemente entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo según lo definido anteriormente. La expresión "al menos uno de los grupos A y B contiene al menos 3 anillos" también incluye compuestos en donde A está representado por un grupo (a-1) y B está representado por un grupo (b-1), siempre que en dichos casos R³ no represente hidrógeno sino un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo (sustituido o no sustituido) o un sistema de anillos bicíclicos fusionados, incluyendo un anillo fenilo que lleva un anillo cicloalquilo o heterociclilo fusionado según lo definido anteriormente, que está unido mediante un enlace directo o una cadena de alquilo C₁-C₃ o una cadena de alquinilo según lo definido anteriormente. Esto significa, que la expresión "al menos uno de los grupos A y B contiene al menos 3 anillos" no se limita a los sistemas de anillos tricíclicos fusionados.

10

15

En las fórmulas (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (b-1), (b-2) y (b-3) "*" indica la posición de unión.

20

En la fórmula (I) "l" representa un número entero de 1 o 2, preferentemente l = 1.

En la fórmula (I) "m" y "n" representan independientemente un número entero de 1, 2 o 3, preferentemente m = 2 y preferentemente n = 1 o 2.

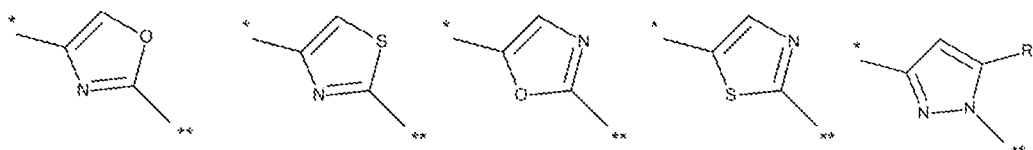
25

En la fórmula (I) X¹, X² y X³ se seleccionan entre:

- X¹ = N, S u O;
- X² = N, S, O o CR⁴;
- X³ = C o N;

30

con la condición de que uno de X¹ y X² sea N y si X³ es N, entonces X² es CR⁴, formando uno de los siguientes grupos:



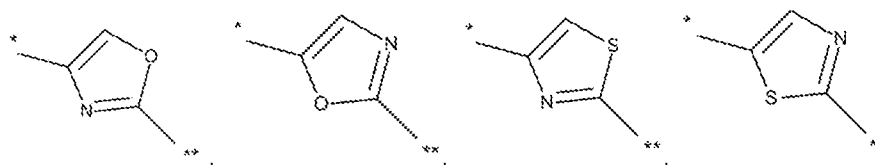
35

en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo -[(CH₂)_m-amino-[(CH₂)_n]- en la fórmula (I).

R⁴ representa un sustituyente opcional seleccionado entre halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, cada uno según lo definido anteriormente. Si no hay ningún sustituyente presente, entonces R⁴ representa hidrógeno.

40

Se prefieren un grupo oxazol, un isooxazol, un tiazol y un isotiazol:



con un grupo oxazol e isooxazol siendo más preferidos.

Un aspecto adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (I) según lo definido anteriormente, en donde

- 5 I es un número entero de 1 o 2;
 m y n son independientemente un número entero de 1, 2 o 3;
 X^1 es N, S u O;
 X^2 es N, S, O o CR^4 ;
 X^3 es C o N;
- 10 con la condición de que uno de X^1 y X^2 sea N
 y si X^3 es N, entonces X^2 es CR^4 ; y en donde
 R^4 representa H;
 A representa uno de los grupos (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5) según lo definido anteriormente;
 R^1 y R^2 representan independientemente
- 15 - hidrógeno
 - halógeno,
 - alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado,
 - haloalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado,
- 20 - alcoxi C_1 - C_3 lineal o ramificado; cada uno según lo definido anteriormente
- en las fórmulas (a-2), (a-3) y (a-4) uno de C_1 , C_2 y C_3 está presente, y en la fórmula (a-5) tanto C_4 como C_5 están
 presentes, y C_1 , C_2 , C_3 , C_4 y C_5 representan un anillo fenilo fusionado; y
 los grupos (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5) llevan 0 o 1 sustituyente, que se selecciona entre
- 25 - halógeno,
 - alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado,
 - haloalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado,
 - alcoxi C_1 - C_3 lineal o ramificado; cada uno según lo definido anteriormente
- 30 B representa uno de los siguientes grupos (b-1), (b-2) y (b-3) según lo definido anteriormente;
 R^3 representa
- 35 - H,
 - fenilo no sustituido o sustituido,
 - heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido,
 - heteroarilo bicíclico no sustituido o sustituido,
 - heterociclilo de 6 miembros,
 - heterocicilalquilo de 6 miembros,
- 40 - fenilalquilo,
 - feniletinilo no sustituido o sustituido o heteroariletinilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, o
 - un grupo fenilo, que forma un anillo bicíclico fusionado con un grupo cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6
 miembros;
- 45 cada uno según lo definido anteriormente y en donde, con respecto a los posibles sustituyentes, se hace referencia
 a los posibles sustituyentes de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo y los respectivos grupos específicos
 según lo definido anteriormente;
- 50 Z^1 representa N o C,
 con la condición de que no más de un Z^1 represente N;
 en las fórmulas (b-2) y (b-3) uno de D_1 , D_2 y D_3 está presente y representa
- 55 - un anillo fenilo fusionado,
 - un anillo heteroarilo de 6 miembros fusionado,
 - un anillo cicloalquilo de 6 miembros fusionado,
 - un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros fusionado; y
- en donde los grupos (b-2) y (b-3) llevan 0 o 1 sustituyente, que se selecciona entre
- 60 - halógeno,
 - alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado,
 - haloalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado,
 - alcoxi C_1 - C_3 lineal o ramificado; cada uno según lo definido anteriormente
- 65 Z^2 y Z^3 representan N o C,
 con la condición de que Z^2 pueda representar N cuando D_2 está presente y Z^3 pueda representar N cuando D_3

está presente; y

en donde los compuestos (I) se caracterizan por que al menos uno de los grupos A y B contiene al menos 3 anillos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En un aspecto adicional de la invención se prefiere que los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento se caractericen por que uno de los grupos A y B contenga 3 anillos.

En un aspecto adicional de la invención se prefiere que el grupo A de los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento sea un grupo (a-1).

10 En un aspecto adicional de la invención se prefiere que el grupo A de los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento sea un grupo (a-2), (a-3) o (a-5).

15 En un aspecto adicional de la invención se prefiere que el grupo A de los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento sea un grupo (a-5).

En un aspecto adicional de la invención se prefiere que el grupo B de los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento sea un grupo (b-1) o (b-2).

20 En un aspecto adicional de la invención se prefiere que los posibles sustituyentes de grupos de los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento se seleccionen entre los siguientes grupos

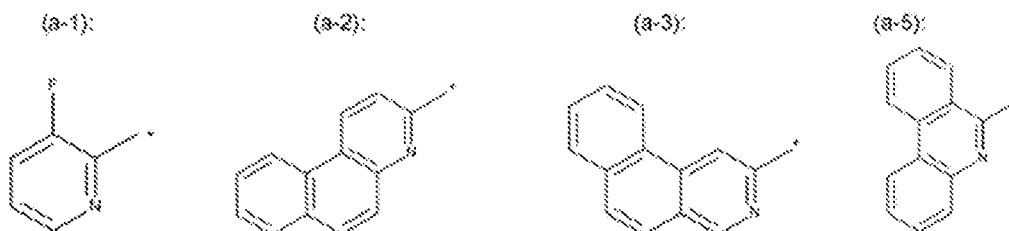
- sustituyentes de halógeno representan F, Cl y Br, preferentemente F o Br, alternativamente F o Cl, lo más preferido F;

25 - sustituyentes de alquilo C₁-C₃ lineales o ramificados representan metilo o etilo, lo más preferido es metilo,

- sustituyentes de haloalquilo C₁-C₃ lineales o ramificados representan trifluorometilo (CF₃),

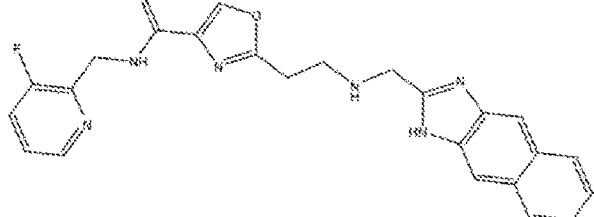
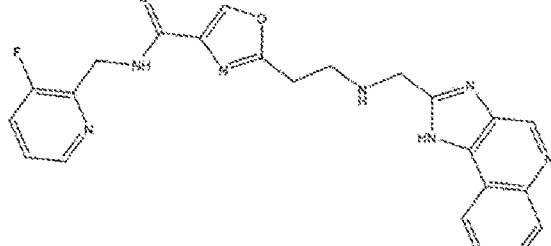
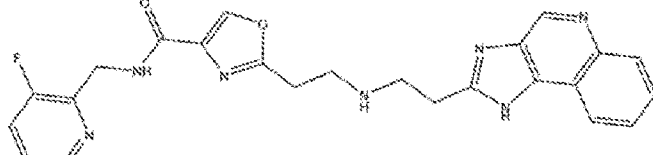
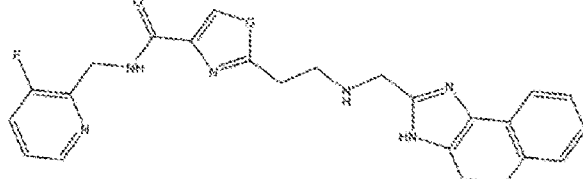
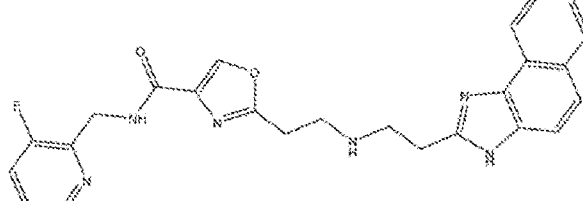
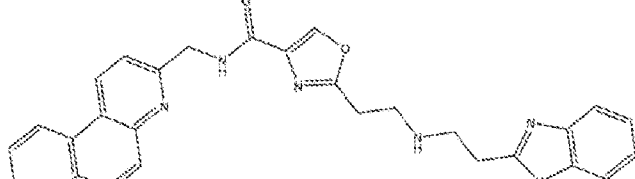
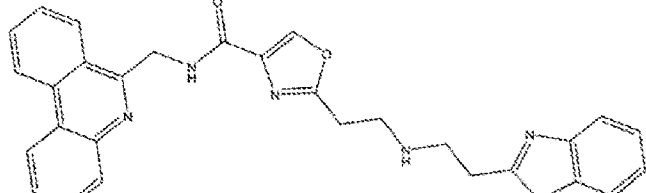
- sustituyentes alquilo C₁-C₃ lineales o ramificados representan metoxi.

30 En un aspecto adicional de la invención, se prefiere que para el grupo A de los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento se seleccionen entre los siguientes grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-5):

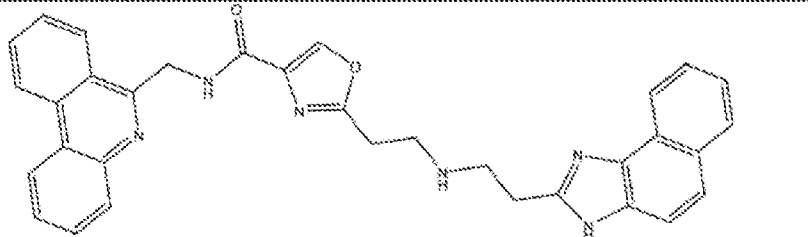
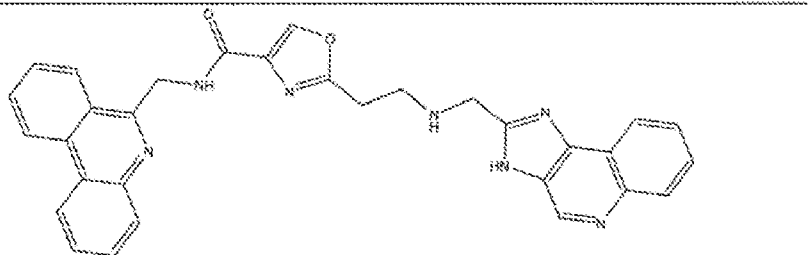
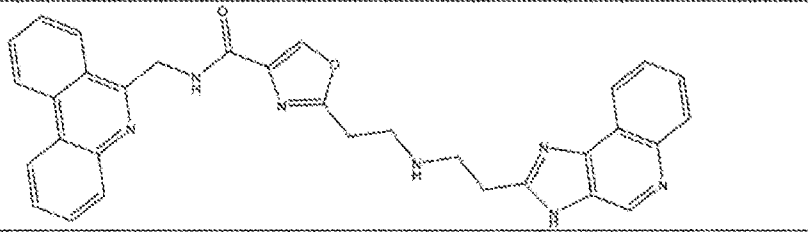
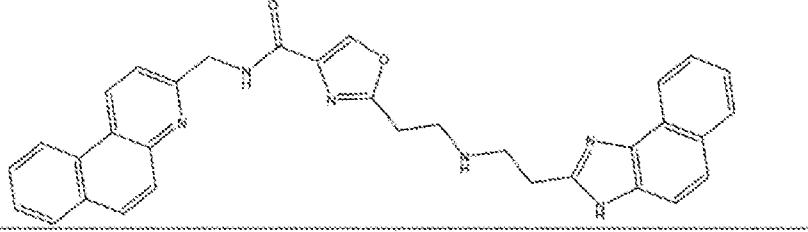
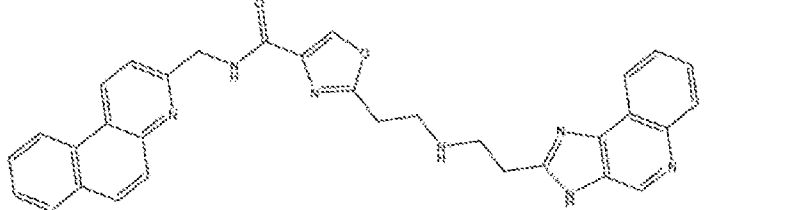
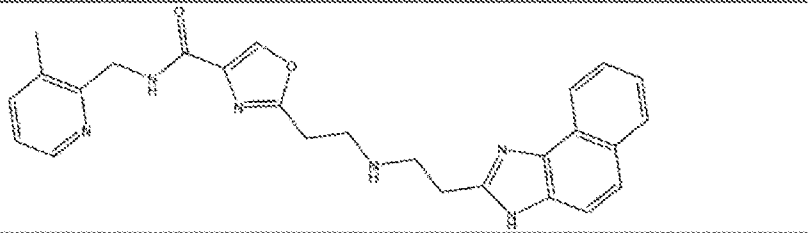
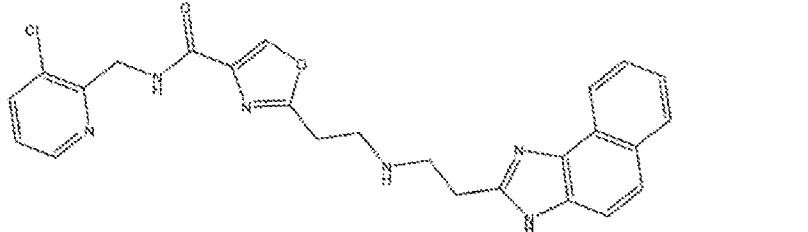


35 En un aspecto adicional de la invención, se prefiere que para el grupo A de los compuestos de la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento se seleccionen entre los siguientes grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-5):

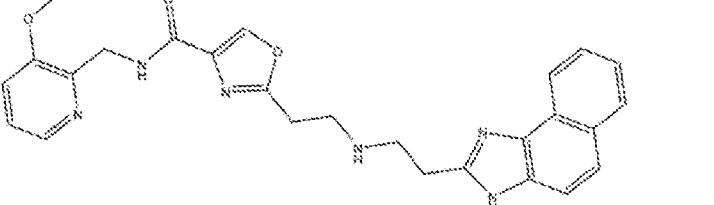
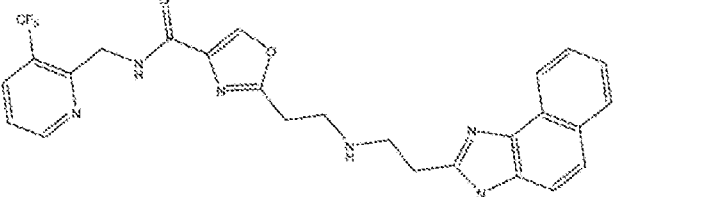
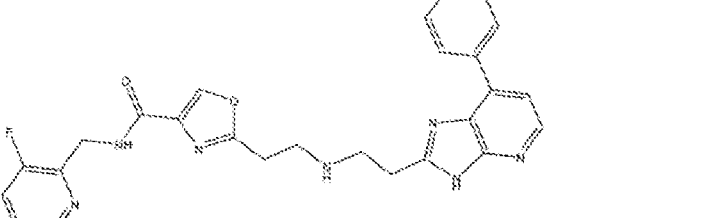
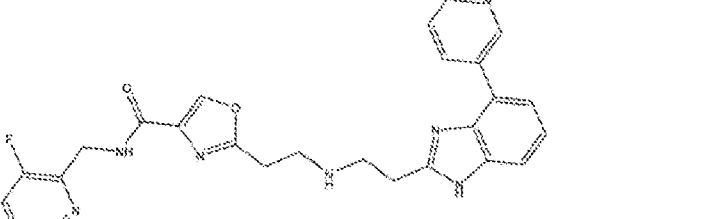
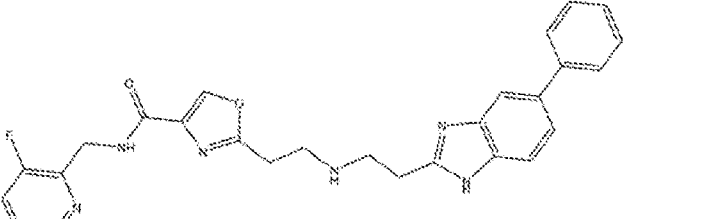
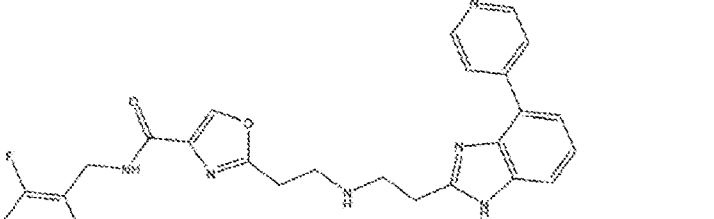
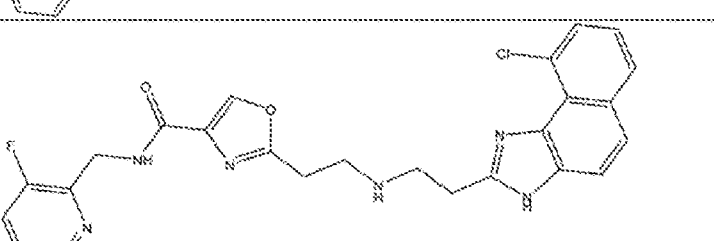
40 En un aspecto particularmente preferido, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte del presente documento se seleccionan entre los siguientes compuestos:

Nº.	Estructura química
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

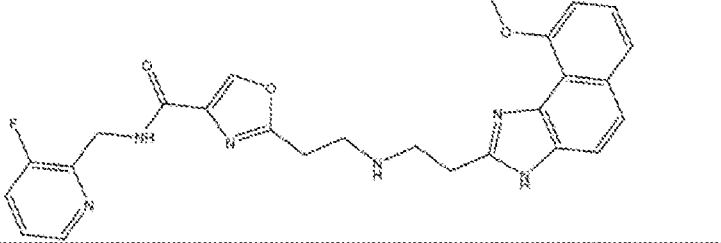
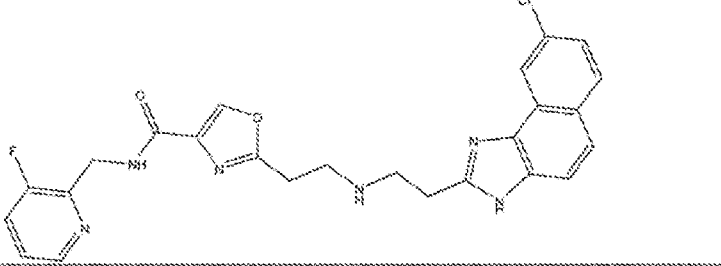
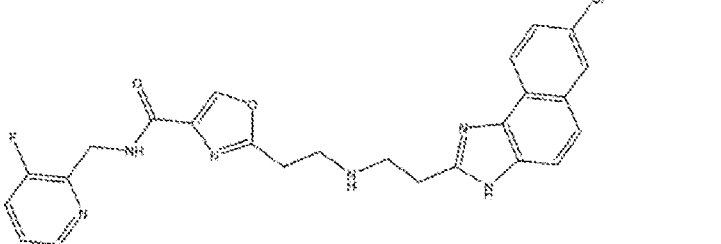
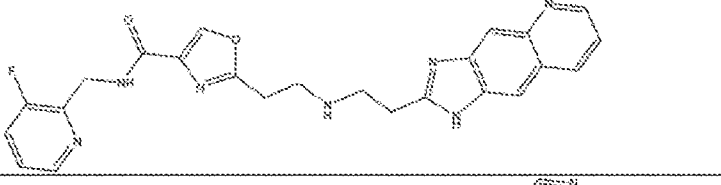
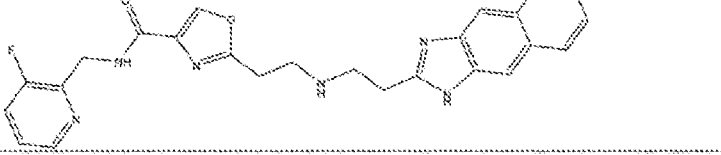
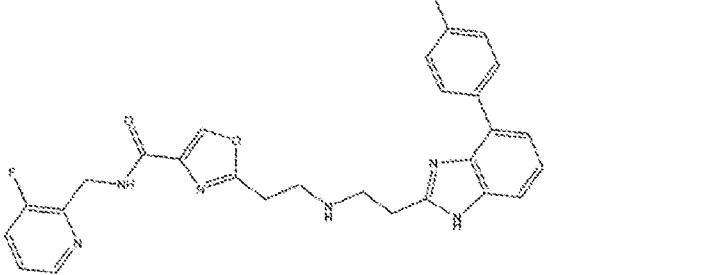
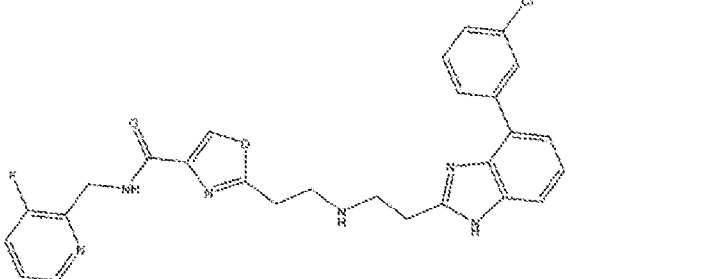
(continuación)

N.º	Estructura química
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

(continuación)

N.º	Estructura química
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

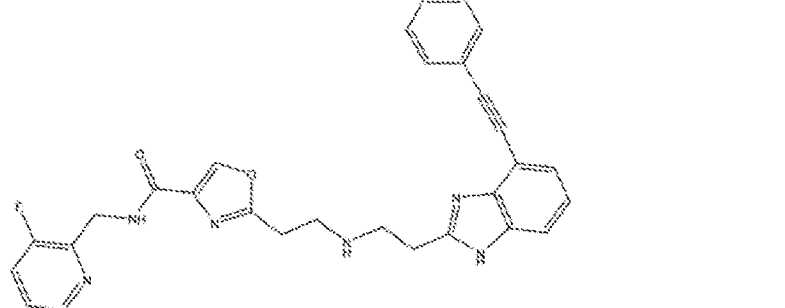
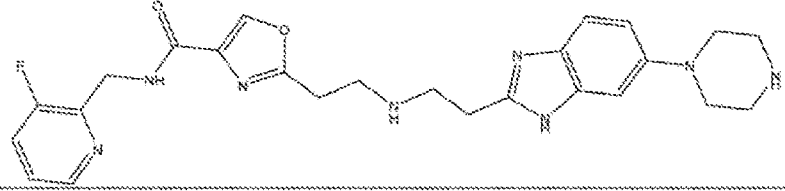
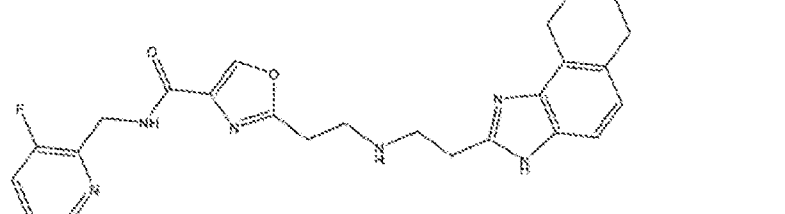
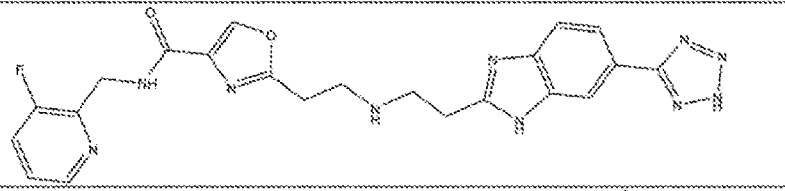
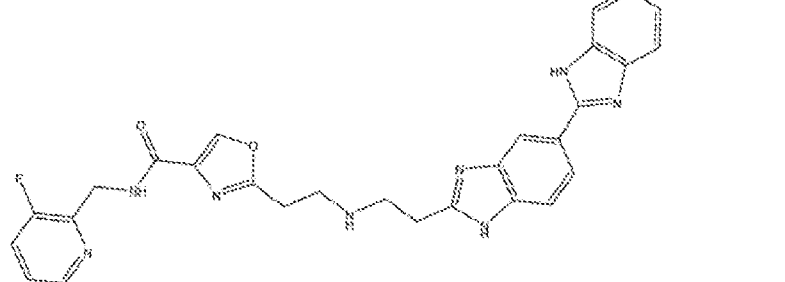
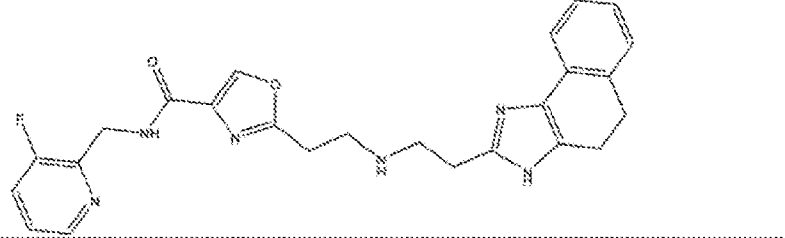
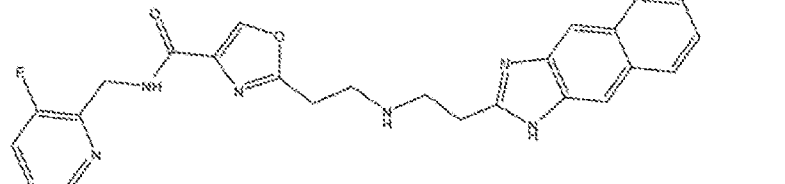
(continuación)

N.º	Estructura química
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

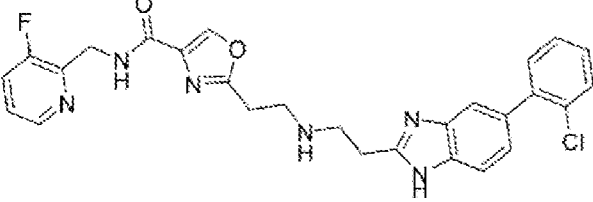
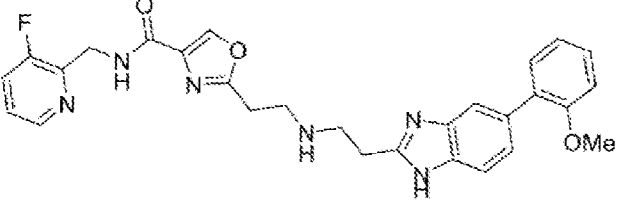
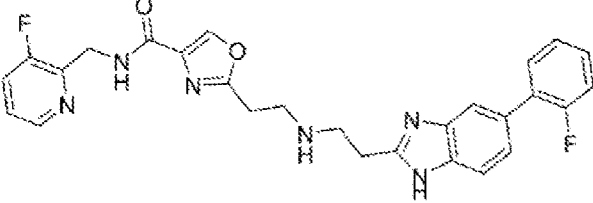
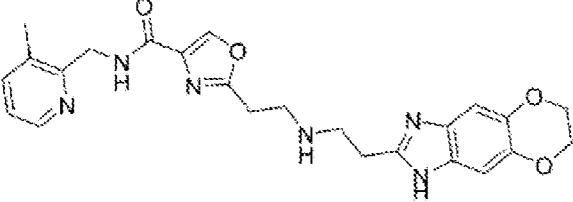
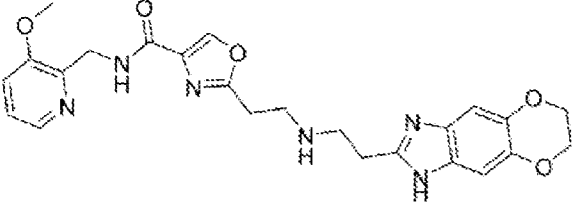
(continuación)

N.º	Estructura química
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

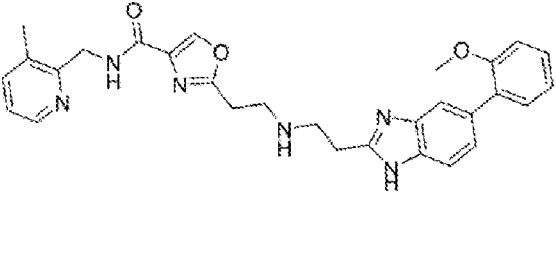
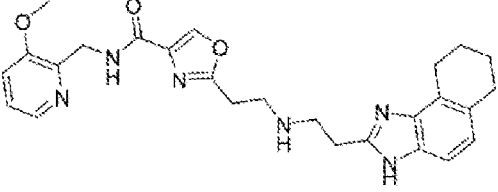
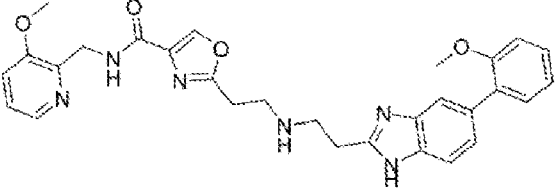
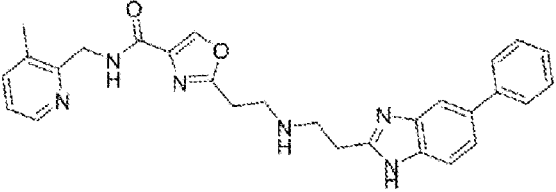
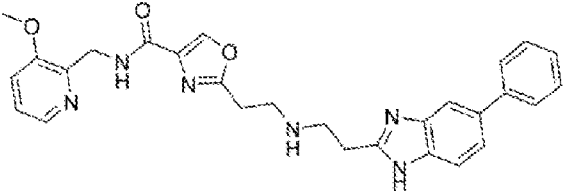
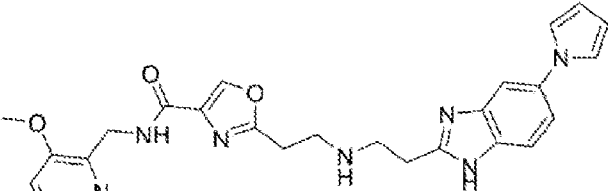
(continuación)

N.º	Estructura química
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

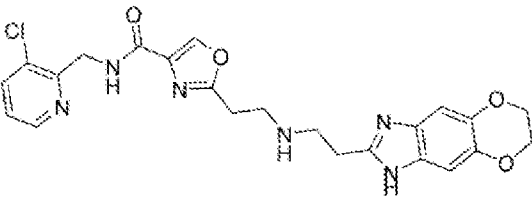
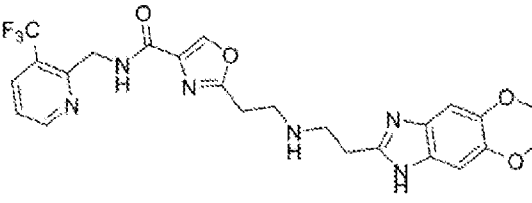
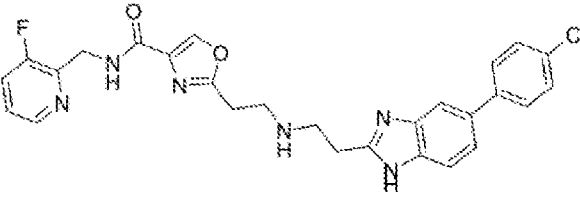
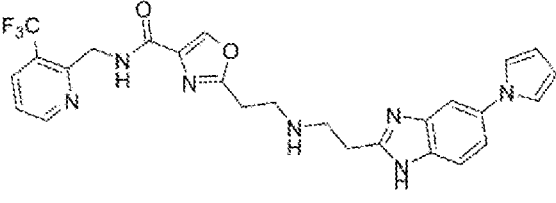
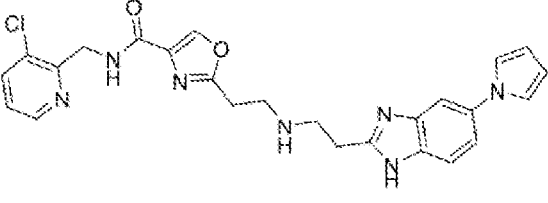
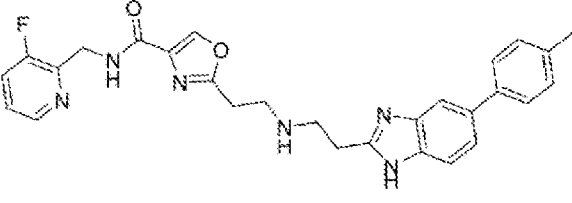
(continuación)

N.º	Estructura química
44	
45	
46	
47	
48	

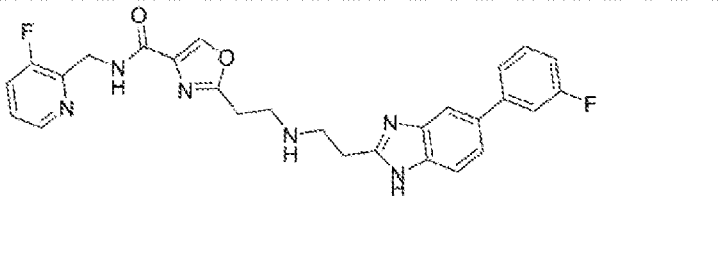
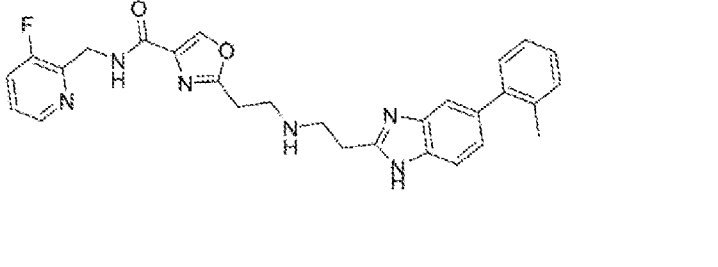
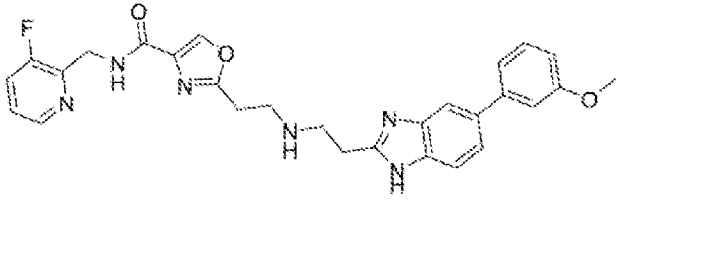
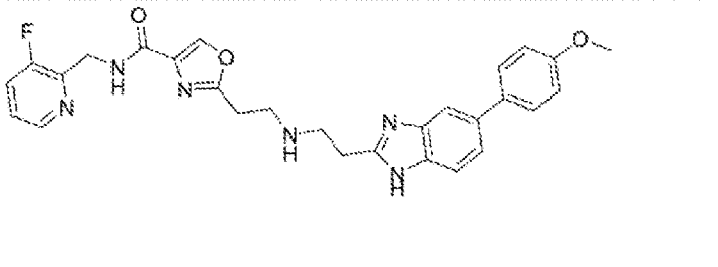
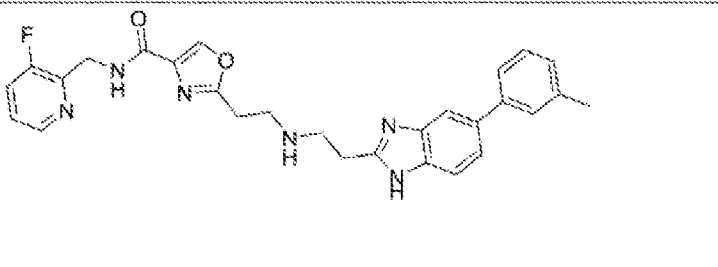
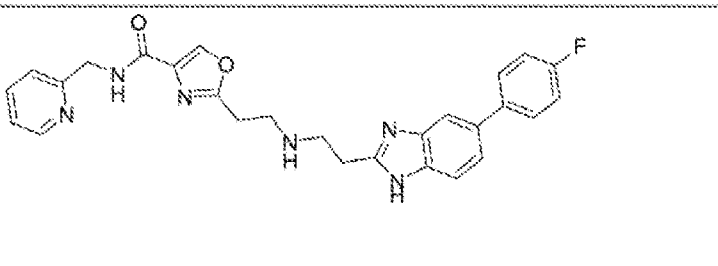
(continuación)

N.º	Estructura química
49	
50	
51	
52	
53	
54	

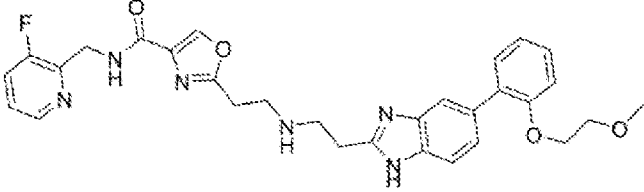
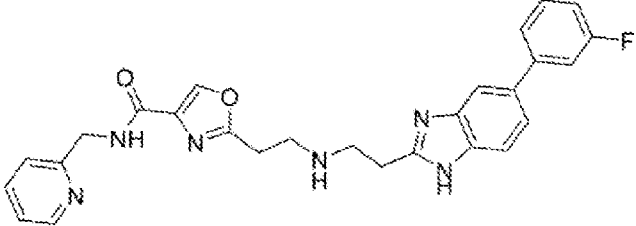
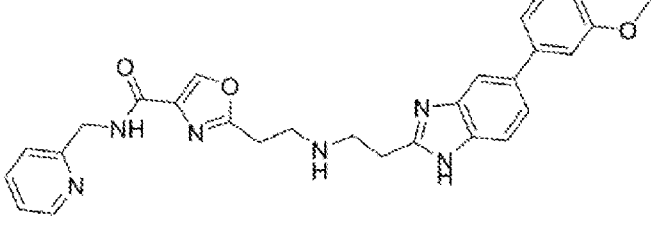
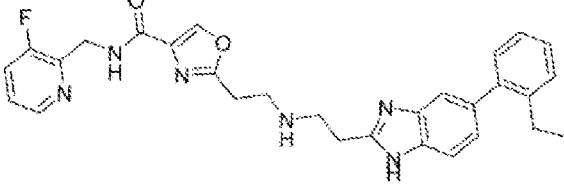
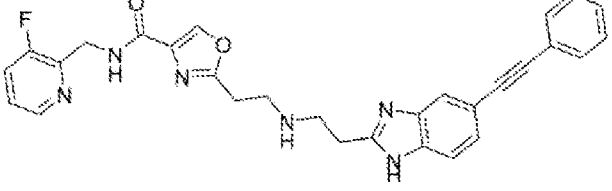
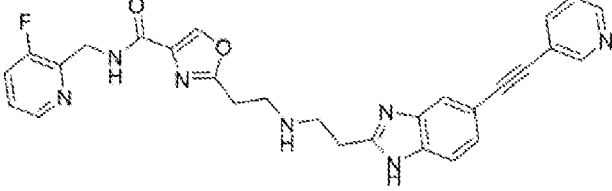
(continuación)

N.º	Estructura química
55	
56	
57	
58	
59	
60	

(continuación)

N.º	Estructura química
61	
62	
63	
64	
65	
66	

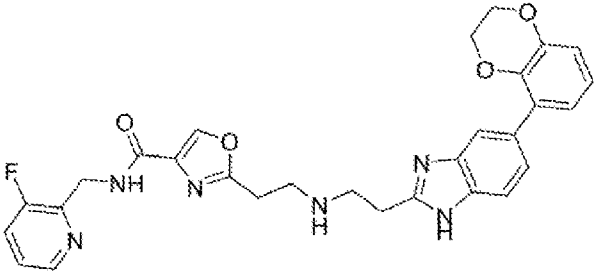
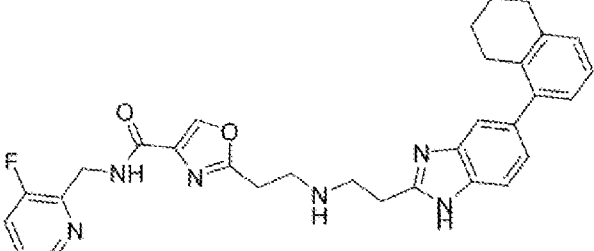
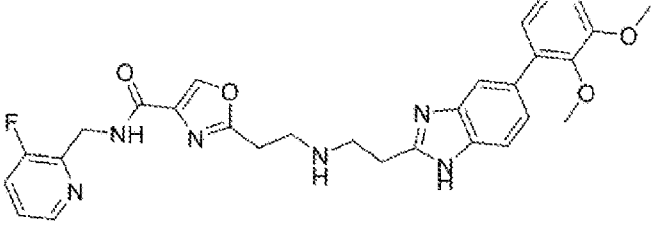
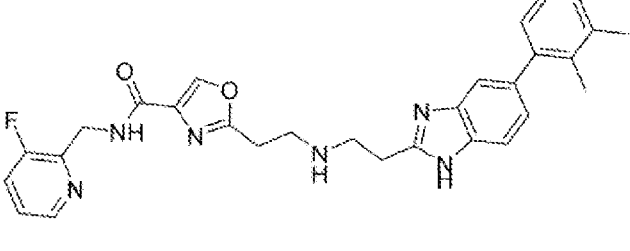
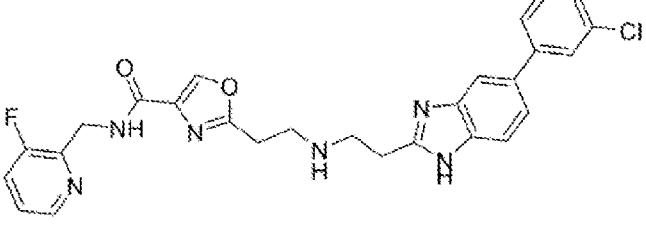
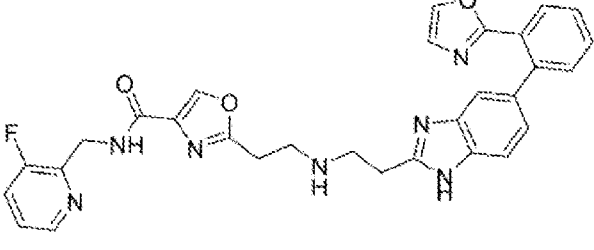
(continuación)

N.º	Estructura química
68	
69	
70	
71	
72	
73	

(continuación)

N.º	Estructura química
74	
75	
76	
78	
79	
80	

(continuación)

N.º	Estructura química
81	
82	
83	
84	
85	
86	

(continuación)

N.º	Estructura química
87	
88	
89	
90	

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, sales con aniones adecuados, tales como carboxilatos, sulfonatos, sulfatos, cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos, tartratos, metanosulfonatos, hidroxietano sulfonatos, glicinatos, maleatos, propionatos, fumaratos, tolueno sulfonatos, benceno sulfonatos, trifluoroacetatos, naftalendisulfonatos-1,5, salicilatos, benzoatos, lactatos, sales de ácido málico, sales de ácido 3-hidroxi-2-naftoico-2, citratos y acetatos.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen además, por ejemplo, sales con bases farmacéuticamente aceptables adecuadas, tales como, por ejemplo, sales con hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tales como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, etc., compuestos de amina tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, metilglucamina, dicitohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, 2-amino-2-metil-propanol-(1), 2-amino-2-metil-propandiol-(1,3), 2-amino-2-hidroxi-metil-propandiol-15 (1,3) (TRIS), etc.

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden estar presentes en forma amorfa, cristalina o

parcialmente cristalina o también pueden ser presentes si existen como hidratos.

Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula (I) según lo definido en cualquier parte en el presente documento, actúan como inhibidores de la ferroportina y son por tanto adecuados para el uso como medicamento, tal como en particular para el uso como inhibidores de la ferroportina.

Como ya se ha explicado anteriormente, la ferroportina es la proteína transportadora de hierro, que es responsable de la absorción del hierro liberado a través del intestino y de su transferencia a la circulación sanguínea, transportando por consiguiente el hierro a los tejidos y órganos adecuados. La inactivación o inhibición de la ferroportina anula la exportación del hierro, reduciendo por tanto la absorción de hierro en el intestino. La inhibición de la ferroportina en el sentido de la presente invención incluye, por lo tanto, la inhibición del transporte de hierro desde las células a la circulación sanguínea y la inhibición de la absorción de hierro en el intestino. En este sentido, la inhibición del transporte de hierro y/o del reflujo de hierro puede efectuarse por diferentes vías de mecanismo, comprendiendo, por ejemplo, la inhibición de la actividad de transporte de hierro de la ferroportina y, por tanto, la inhibición del reflujo de hierro, activando la internalización, degradación y/o reducción de la ferroportina, administrando agonistas de la hepcidina, es decir, compuestos que compiten con la hepcidina o por compuestos, que inhiben la unión de la hepcidina a la ferroportina.

La inhibición de la ferroportina puede determinarse midiendo la inhibición de la actividad de transporte de hierro mediada por la ferroportina en un ensayo de respuesta al hierro (Ensayo de BLAzer), como se describe en más detalle en los Ejemplos más adelante. Además, la inhibición de la ferroportina puede determinarse midiendo la internalización y/o degradación de la ferroportina en el ensayo de internalización y degradación de la ferroportina (FACS) o examinando la ubiquitinación y degradación de la ferroportina, cada uno como se describe en más detalle en los Ejemplos a continuación. Además, la inhibición de la ferroportina puede determinarse midiendo la actividad como agonista de la hepcidina, por ejemplo, determinando la capacidad de unión de la hepcidina a la ferroportina en el ensayo de internalización de la hepcidina (J774), como se describe en más detalle en los Ejemplos a continuación. Además, la inhibición de la ferroportina puede determinarse confirmando la inhibición de la unión de la hepcidina a la ferroportina, por ejemplo, en el ensayo biofísico de unión de hepcidina a ferroportina (Unión de Hep a FP), como se describe en más detalle en los Ejemplos más adelante. Además, la inhibición de la ferroportina puede determinarse determinando la actividad de un compuesto en cuanto a su capacidad de bloquear la exportación de hierro a través de la ferroportina, por ejemplo, con una prueba para medir la inhibición del eflujo de hierro, como se describe en más detalle en los Ejemplos más adelante.

La inhibición de la ferroportina en el sentido de la presente invención puede, por tanto, definirse en particular por la exhibición de una actividad inhibidora de la ferroportina en al menos uno de los métodos de prueba mencionados anteriormente, mostrados en particular por:

Inhibición de la actividad de transporte de hierro mediada por la ferroportina en un ensayo de respuesta al hierro (Ensayo de Blazer): Valor Cl_{50} [μ M] de no más de 100 (≤ 100), preferentemente no más de 50 (≤ 50), más preferentemente inferior a 50 (< 50).

Ensayo de internalización y degradación de ferroportina (FACS): Valor CE_{50} [μ M] de no más de 100 (≤ 100), preferentemente no más de 50 (≤ 50), más preferentemente inferior a 50 (< 50).

Ubiquitinación y degradación de la ferroportina: efecto visualmente inspeccionado en inmunoelectrotransferencia de "+ comparable a la hepcidina", "+/- efecto intermedio" y "+ / +/- efecto intermedio más fuerte", se prefiere un efecto "+" o "+ / + / -", lo más preferido es un efecto "+".

Ensayo de internalización de hepcidina (J774): Valor Cl_{50} [μ M] de no más de 100 (≤ 100), preferentemente no más de 50 (≤ 50), más preferentemente inferior a 50 (< 50).

Ensayo biofísico de unión de hepcidina a ferroportina: Valor Cl_{50} [μ M] de no más de 100 (≤ 100), preferentemente no más de 50 (≤ 50), más preferentemente inferior a 50 (< 50).

Inhibición del eflujo de hierro: Valor Cl_{50} de no más de 100 (≤ 100), preferentemente no más de 50 (≤ 50), más preferentemente inferior a 50 (< 50).

La inhibición de la ferroportina puede determinarse además en modelos *in vivo*, como se describe en más detalle en los Ejemplos más adelante. Los modelos *in vivo* adecuados pueden comprender, por ejemplo, el examen de la hipoferremia en ratones no sometidos previamente a experimentación mediante la medición de la reducción de hierro en suero; examen de la prevención de la absorción de hierro en ratas anémicas mediante la medición de la inhibición de hierro en suero; examen de la corrección de la hiperferremia en ratones con deficiencia de beta2-microglobulina mediante la medición de la reducción de hierro en suero; examen de la prevención de la sobrecarga de hierro en ratones con deficiencia de beta2-microglobulina mediante la medición del hierro total en el bazo o el hígado; examen de la mejora de la anemia, eritropoyesis ineficaz y sobrecarga de hierro en un modelo de ratón de β -talasemia intermedia.

La actividad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la ferroportina puede determinarse, en particular, mediante los métodos descritos en los Ejemplos a continuación.

5 Como ya se ha explicado anteriormente de manera adicional, la inhibición de la ferroportina puede ser efectuada, por ejemplo, por la hepcidina, que es, por tanto, un factor regulador esencial de la absorción de hierro, inhibiendo la ferroportina y bloqueando así el transporte de hierro desde las células a la circulación sanguínea y la absorción de hierro. Además, sorprendentemente, se ha descubierto que varios de los compuestos definidos en el presente documento actúan como miméticos de la hepcidina o agonistas de la hepcidina, que también se incluyen en la inhibición de la ferroportina en el sentido de la presente invención.

15 Por consiguiente, los compuestos según lo definido en la presente invención son también adecuados para su uso en la inhibición del transporte de hierro desde las células a la circulación sanguínea y la inhibición de la absorción de hierro en el intestino, así como para el uso como miméticos de la hepcidina o agonistas de la hepcidina.

20 Debido a la actividad de los compuestos según lo definido en el presente documento como inhibidores de la ferroportina, los compuestos de la presente invención son además particularmente adecuados para el uso en la inhibición del transporte de hierro mediado por la ferroportina y, por consiguiente, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que conducen a un aumento de los niveles de hierro, de enfermedades relacionadas o causadas por el aumento de los niveles de hierro, aumento de la absorción de hierro o sobrecarga de hierro, tales como, en particular, de la sobrecarga de hierro, de enfermedades asociadas a eritropoyesis ineficaz, o de enfermedades causadas por niveles reducidos de hepcidina. Además, los compuestos de la presente invención son adecuados para el uso en una terapia adjunta al limitar la cantidad de hierro disponible para los microorganismos patógenos, tales como la bacteria *Vibrio vulnificus*, previniendo o tratando así las infecciones causadas por dichos microorganismos patógenos.

25 En este sentido, las enfermedades asociadas con, que están relacionadas con, que son causadas por, o que llevan a un aumento de los niveles de hierro, mayor absorción de hierro, sobrecarga de hierro (p. ej., sobrecarga de hierro en tejido) o la eritropoyesis ineficaz comprenden talasemia, hemoglobinopatía, tal como la enfermedad de hemoglobina E (HbE), enfermedad de hemoglobina H (HbH), hemocromatosis, anemia hemolítica, tal como anemia de células falciformes (anemia drepanocítica) y anemia diseritropoyética congénita.

30 Las enfermedades asociadas con, que están relacionadas con, que son causadas por, o que llevan a un aumento de los niveles de hierro, mayor absorción de hierro, sobrecarga de hierro (p. ej., sobrecarga de hierro en los tejidos) comprenden además enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, en donde los compuestos se consideran eficaces al limitar la deposición o aumento de hierro en el tejido o las células.

35 Los compuestos de la presente invención son además adecuados para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la formación de radicales, especies reactivas de oxígeno (ERO) y estrés oxidativo causado por el exceso de hierro o la sobrecarga de hierro, así como en la profilaxis y/o el tratamiento de daño cardíaco, hepático y endocrino causado por el exceso de hierro o la sobrecarga de hierro, y además en la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación desencadenada por el exceso de hierro o la sobrecarga de hierro.

40 Las enfermedades asociadas a eritropoyesis ineficaz comprenden, en particular, síndromes mielodisplásicos (SMD, mielodisplasia) y anemia diseritropoyética congénita, así como neoplasias mieloproliferativas, tales como policitemia vera.

45 Otras enfermedades, trastornos y/o condición de enfermedad comprenden la sobrecarga de hierro causada por mutaciones en genes involucrados en la detección de las reservas sistémicas de hierro, tales como hepcidina (Hamp1), proteína de hemocromatosis (HFE), hemojuvelina (HJV) y receptor de transferrina 2 (TFR2), como en particular enfermedades relacionadas con mutaciones de los genes HFE y HJV, las enfermedades asociadas a la hemólisis crónica, las anemias drepanocíticas, los trastornos de la membrana de glóbulos rojos, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (deficiencia de G6PD), porfiria eritropoyética, ataxia de Friedrich, así como subgrupos de sobrecarga de hierro como la sobrecarga de hierro transfusional, intoxicación por hierro, hemosiderosis pulmonar, osteopenia, resistencia a la insulina, sobrecarga de hierro africana, enfermedad de Hallervordan Spatz, hiperferritinemia, deficiencia de ceruloplasmina, hemocromatosis neonatal y trastornos de los glóbulos rojos que comprenden talasemia, incluyendo alfa talasemia, beta talasemia y delta talasemia, talasemia intermedia, anemia drepanocítica y síndrome mielodisplásico.

50 Otras enfermedades y/o trastornos y/o afecciones asociadas con niveles elevados de hierro incluyen, pero sin limitación, enfermedades con niveles elevados de hierro, que comprenden ataxia, ataxia de Friedrich, degeneración macular senil, cataratas asociadas con la edad, retinopatías asociadas con la edad y enfermedades neurodegenerativas, tales como la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa, el síndrome de pies inquietos y la enfermedad de Huntington,

65

Los compuestos de la presente invención pueden ser además adecuados para el uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades causadas por el déficit de hepcidina.

En vista de ello, un objeto adicional de la presente invención se refiere a un medicamento que contiene uno o más de los compuestos según lo definido anteriormente, tal como en particular un medicamento para la profilaxis y el tratamiento en cualquiera de las indicaciones, estados, trastornos o enfermedades como se definieron anteriormente.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención según lo definido anteriormente así como opcionalmente uno o más vehículos y/o sustancias auxiliares y/o disolventes farmacológicamente aceptables. Un objeto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención según lo definido anteriormente así como opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente eficaces adicionales. Las dichas composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo hasta el 99 % en peso o hasta el 90 % en peso o hasta el 80 % en peso o hasta el 70 % en peso de los compuestos de la invención, el resto estando formado por vehículos y/o auxiliares y/o disolventes farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente otros compuestos farmacéuticamente activos.

En este sentido, los vehículos, sustancias auxiliares o disolventes farmacéuticamente aceptables son vehículos, sustancias auxiliares o disolventes farmacéuticos comunes, que incluyen diferentes vehículos orgánicos o inorgánicos y/o materiales auxiliares, ya que se utilizan habitualmente con fines farmacéuticos, en particular para formulaciones de medicamentos sólidos. Los ejemplos incluyen excipientes, tales como la sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio; agentes aglutinantes, tales como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa, almidón; agentes disgregantes, tales como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa, hidroxipropil almidón, almidón glicolato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio; lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio; aromatizantes, tales como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja; agentes conservantes, tales como benzoato de sodio, bisulfito de sodio, parabeno (por ejemplo metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno); estabilizantes, tales como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie titriplex, tales como, por ejemplo, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA); agentes de suspensión, tales como metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio; agentes dispersantes; agentes diluyentes, tales como agua, disolventes orgánicos; ceras, grasas y aceites, tales como cera de abejas, manteca de cacao; polietilenglicol; vaselina blanca; etc.

Las formulaciones de medicamentos líquidos, tales como soluciones, suspensiones y geles generalmente contienen vehículo líquido, tal como agua y/o disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables. Es más, tales formulaciones líquidas también pueden contener agentes de ajuste del pH, emulsionantes o agentes dispersantes, agentes tampón, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes gelatinizantes (por ejemplo, metilcelulosa), agentes colorantes y/o aromatizantes, por ejemplo como se definió anteriormente. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir, pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonicidad de la composición se puede ajustar usando cloruro de sodio y otros agentes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato de sodio, propilenglicol y otras sustancias solubles inorgánicas u orgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas se puede ajustar por medio de un agente espesante farmacéuticamente aceptable, tal como metilcelulosa. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del agente espesante dependerá del agente seleccionado.

Se pueden usar agentes conservantes farmacéuticamente aceptables para aumentar la vida de almacenamiento de la composición líquida. El alcohol bencílico puede ser adecuado, a pesar de que una pluralidad de conservantes incluyen, por ejemplo, parabeno, timerosal, también se puede usar clorobutanol y cloruro de benzalconio.

Las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente son adecuadas, por ejemplo, para aplicación intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea y se proporcionan, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con película, comprimidos con capa, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como un emplasto), formulaciones de depósito, grageas, supositorios, geles, bálsamos, jarabe, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas con recubrimiento entérico, polvos, polvos de inhalación, formulaciones microcristalinas, aerosoles de inhalación, epipásticos, gotas, gotas nasales, aerosoles nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, zumos, suspensiones, soluciones de infusión o soluciones de inyección, etc.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere a medicamentos o preparaciones combinadas que contienen uno o más de los compuestos según lo definido anteriormente y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, tal como, en particular, un compuesto para la profilaxis y el tratamiento de la sobrecarga de hierro y los síntomas asociados, preferentemente un compuesto quelante de hierro o un compuesto para la profilaxis y el tratamiento de cualquiera de los estados, trastornos o enfermedades como se definieron anteriormente, como en

particular un compuesto farmacéuticamente activo para la profilaxis y el tratamiento de la talasemia, hemocromatosis, enfermedades neurodegenerativas (tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson) y los síntomas asociados.

5 Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de los compuestos como se definieron anteriormente per se, en una terapia de combinación (dosis fija o combinaciones de dosis libre para uso secuencial) con uno o dos otros principios activos (fármacos). Dicha terapia de combinación comprende la coadministración de los compuestos de la presente invención con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional (fármaco). La terapia de combinación en una terapia de combinación de dosis fija comprende la coadministración de los compuestos de la presente invención con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional en una formulación de dosis fija. La terapia de combinación en una terapia de combinación de dosis libre comprende la coadministración de los compuestos de la presente invención y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional en dosis libres de los respectivos compuestos, ya sea por administración simultánea de los compuestos individuales o por uso secuencial de los compuestos individuales distribuidos durante un período de tiempo. El al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional (fármaco) comprende en particular fármacos para reducir la sobrecarga de hierro (p. ej., Tmprss6-ASO) o quelantes de hierro, en particular curcumina, SSP-004184, Deferitrina, deferasirox, deferoxamina y/o deferiprona, o antioxidantes tales como n-acetil cisteína, antidiabéticos tales como los agonistas del receptor GLP-1, antibióticos tales como vancomicina (Van) o tobramicina, fármacos para el tratamiento de la malaria, agentes antineoplásicos, fármacos antifúngicos, fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (p. ej., agonistas de la dopamina tales como Levodopa), fármacos antivirales tales como el interferón- α o la ribavirina, o inmunosupresores (ciclosporina A o derivados de la ciclosporina A), suplementos de hierro, suplementos vitamínicos, estimuladores de la producción de glóbulos rojos, biología antiinflamatorias, antitrombóticos, estatinas, vasopresores y compuestos inotrópicos.

25 Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de las combinaciones anteriores para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades causadas por el déficit de hepcidina o por trastornos del metabolismo del hierro, tales como, particularmente, estados de sobrecarga de hierro, tales como, en particular, la talasemia y la hemocromatosis, y otros trastornos descritos en la presente solicitud.

30 Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de los compuestos como se definen en el presente documento per se o las terapias combinadas descritas anteriormente en el presente documento, en combinación con transfusión de sangre.

35 Los compuestos, los medicamentos y/o preparaciones combinadas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, así como por vía intravenosa.

40 Con este propósito, los compuestos de acuerdo con la invención se proporcionan preferentemente en medicamentos o composiciones farmacéuticas en forma de pastillas, comprimidos, tales como comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos de película y comprimidos de capa, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, formulaciones de depósito, grageas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, tales como cápsulas con recubrimiento entérico, polvos, formulaciones microcristalinas, epipásticos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones de infusión o soluciones inyectables o en forma de una preparación adecuada para inhalación.

45 En una realización preferida de la invención, los compuestos se administran en forma de un comprimido o cápsula, como se ha definido anteriormente. Estos pueden estar presentes, por ejemplo, como formas resistentes a los ácidos o con recubrimientos dependientes del pH.

50 Los compuestos de la presente invención como sustancia activa pueden administrarse, por ejemplo, con una dosis unitaria de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de 1 a 4 veces al día. Sin embargo, la dosis puede aumentarse o reducirse de acuerdo con la edad, peso, estado del paciente, gravedad de la enfermedad o tipo de administración.

55 Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención se refiere a compuestos, medicamentos, composiciones y preparaciones combinadas tal como se definieron anteriormente para la preparación de un medicamento, particularmente para la profilaxis y el tratamiento de cualquier indicación, estado, trastorno o enfermedad como se definió anteriormente, en particular para administración oral o parenteral.

60 Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un método para la profilaxis y el tratamiento como se definió anteriormente, tal como, en particular, para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del metabolismo del hierro que se asocian o conducen a un aumento de los niveles de hierro y, en particular, a una sobrecarga de hierro, enfermedades relacionadas o causadas por el aumento de los niveles de hierro o la sobrecarga de hierro, estando las enfermedades de almacenamiento de hierro asociadas o conducen a niveles elevados de hierro, y las enfermedades están asociadas con eritropoyesis ineficaz, comprendiendo el método administrar, a un paciente (humano o animal) que lo necesite, un compuesto, un medicamento, una composición o una preparación combinada como se definió anteriormente.

En este sentido, las enfermedades asociadas con, que están relacionadas con, que están causadas por, o que provocan un aumento de los niveles de hierro o sobrecarga de hierro son como se definieron anteriormente.

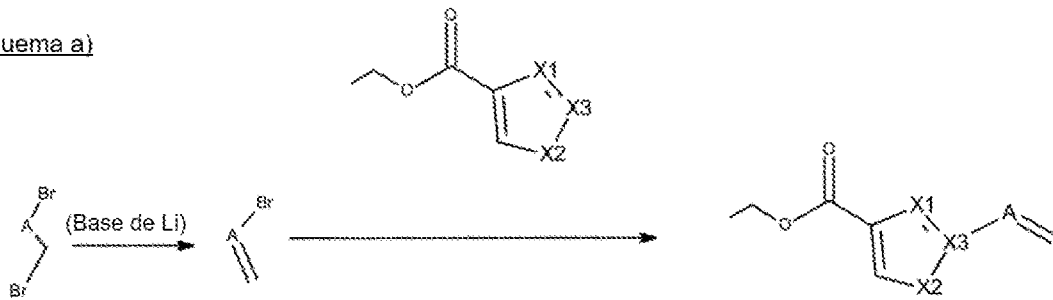
5 Un objeto adicional de la presente invención se refiere al uso de los compuestos como se definieron anteriormente para la preparación de un medicamento, particularmente para la profilaxis y el tratamiento y de cualquier indicación, estado, trastorno o enfermedad como se definió anteriormente.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula estructural general (I) pueden prepararse básicamente mediante los procesos descritos en la solicitud internacional no publicada PCT/EP2021/057424, incorporada en el presente documento como referencia.

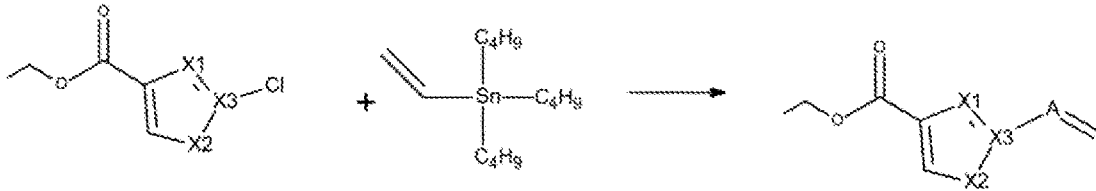
En particular, el siguiente procedimiento general describe un proceso de preparación adecuado:

15 **Etapa 1:**

Esquema a)

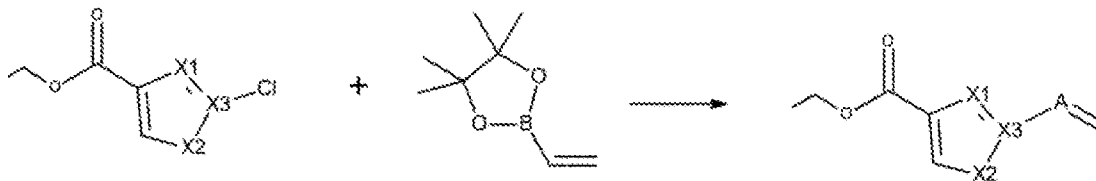


o esquema b)

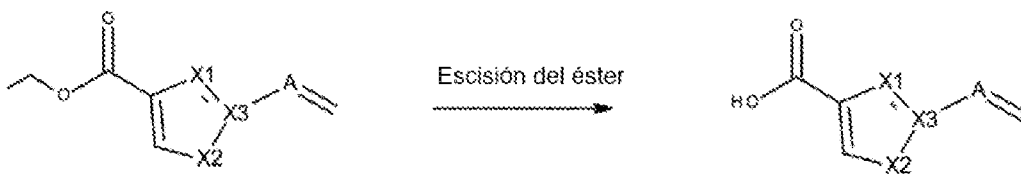


20

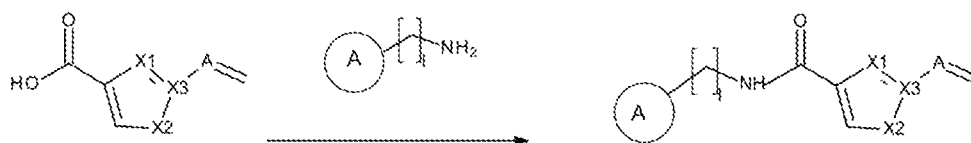
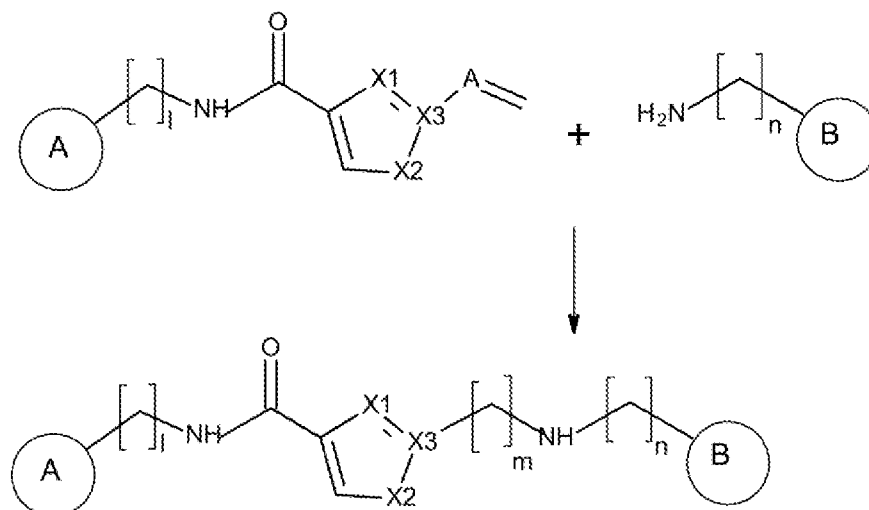
o esquema c)



seguido de la escisión del éster:



25 **Etapa 2:**

**Etapa 3:**

5

en donde X^1 , X^2 , X^3 y los grupos A y B, así como l, m y n tienen el significado que se define en cualquier parte en el presente documento.

10 En un aspecto adicional, la invención abarca los compuestos intermedios obtenibles en los métodos de preparación descritos en el presente documento, como, en particular, los compuestos intermedios resultantes de las etapas individuales del esquema de reacción general anterior y como se describe en más detalle en el presente documento. Se proporcionan detalles de las condiciones de preparación en los Ejemplos a continuación.

15 Ejemplos

La invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos son meramente explicativos, y el experto en la materia puede ampliar los ejemplos específicos a otros compuestos reivindicados adicionalmente.

20 Ensayos farmacológicos**1. Ensayo de internalización de hepcidina (J774)**

25 Este ensayo celular permite cuantificar la unión de la hepcidina a la ferroportina (Fpn) mediante la detección microscópica de la internalización de una hepcidina marcada con fluorescencia en las células J774. J774 es una línea celular de macrófagos de ratón que ha demostrado expresar Fpn de forma endógena tras la incubación con hierro (Knutson *et al*, 2005). La unión de la hepcidina a Fpn desencadena la internalización y degradación tanto de la hepcidina como de Fpn. Sin embargo, el fluoróforo TMR (6-carboxitetrametilrodamina) unido a la hepcidina permanece asociado a la célula después de la degradación de la cadena principal peptídica de la hepcidina. Por lo tanto, la

30 detección microscópica de la fluorescencia de TMR asociado a la célula es una medida de la unión de la hepcidina a Fpn y de la internalización de la hepcidina y Fpn. Si se impide que la TMR-hepcidina se una a Fpn, la fluorescencia de TMR celular permanece baja (Dürrenberger *et al*, 2013). El efecto de los compuestos inhibidores de Fpn de pequeño peso molecular en este ensayo se evaluó *in vitro* como se describe a continuación.

35 Las células J774, cosechadas a partir de cultivos confluentes de aproximadamente el 80 %, se cultivaron en placas a 8×10^5 células/ml en medio completo (DMEM, 10 % de FBS, 1 % de penicilina-estreptomicina) que contenía 200 μ M de Fe(III)NTA (ácido nitrilotriacético), 100 μ l por pocillo de placas MicroClear de 96 pocillos (Greiner; Cat. 655090) y se cultivaron a 37 °C con un 5 % de CO₂. Tras la incubación nocturna, las células se lavaron 3 veces con DMEM

precalentado sin rojo de fenol, se añadieron 30 µl/pocillo de DMEM sin rojo de fenol después del último lavado y se añadieron 10 µl/pocillo de series de dilución de compuestos de prueba por triplicado. Las células J774 se preincubaron con los compuestos de prueba a 37 °C con un 5 % de CO₂ durante 15 minutos antes de añadir la TMR-hepcidina a una concentración final de 25 nM. Las células se incubaron en un volumen total de 50 µl a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 2 horas, luego se añadió el colorante Hoechst 33342 a una concentración final de 0,5 µg/ml para teñir los núcleos y se incubó además durante 10 min a 37 °C con un 5 % de CO₂. Las células se lavaron 3 veces con PBS y se fijaron en 100 µl de paraformaldehído al 4 % en PBS durante 15 min a temperatura ambiente. Tras eliminar la solución de paraformaldehído, las células se lavaron 3 veces con PBS dejando 100 µl por pocillo y las placas se sellaron con un sellado de papel de aluminio. Se adquirieron imágenes de fluorescencia de TMR (excitación de 530-550 nm/emisión de 575-625 nm/tiempo de exposición de 400 ms) y Hoechst 33342 (excitación de 360-370 nm/emisión de 420-460 nm/tiempo de exposición de 10 ms) utilizando un reproductor de imágenes de placas ScanR (Olympus) con un objetivo de 20x de alta NA. Se adquirieron cuatro imágenes por pocillo y canal de fluorescencia que abarcaban aprox. 1500 células por pocillo. Los datos de las imágenes adquiridas se analizaron con el software de análisis de imágenes ScanR. El análisis de imágenes incluyó la detección de núcleos (fluorescencia Hoechst 33342), la identificación de regiones asociadas a las células, aplicación de un canal virtual y formación de umbrales para la reducción del fondo de tipo bola rodante, seguido de la aplicación del algoritmo Suma(Media) para medir la fluorescencia de TMR asociada a las células como medida cuantitativa para TMR-hepcidina internalizada. Los valores CI₅₀ se calcularon con los datos brutos de Suma(Media) utilizando el ajuste de la curva "log(inhibidor) vs. respuesta" del software Prism 5 (GraphPad Software Inc., versión 5.02). Para cada conjunto de datos se comparó el ajuste del modelo "log(inhibidor) frente a la respuesta (tres parámetros)" con el ajuste del modelo "log(inhibidor) frente a la respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros)" y se utilizaron los datos de la CI₅₀ del modelo preferido. Los datos de CI₅₀ de los inhibidores de Fpn que se analizaron en el ensayo de internalización de la hepcidina se enumeran en la Tabla 1. La CI₅₀ de la hepcidina no marcada en este ensayo es de 0,015 ± 0,011 µM.

Tabla 1 Se muestran los datos promedio (PROM) de la CI₅₀ de los inhibidores de Fpn analizados en el ensayo de internalización de la hepcidina para múltiples mediciones

Exp. N.º	CI50 [µM]	N.º de Exp.	CI50 [µM]	Exp. N.º	CI50 [µM]	Exp. N.º	CI50 [µM]
1	0,04	32	0,027	54	0,037	73	0,002
2	0,35	34	0,007	55	0,002	74	0,007
3	0,593	35	0,057	56	0,049	75	0,002
4	0,068	36	0,011	57	0,027	76	0,003
5	0,013	37	0,034	58	0,171	78	0,041
6	1,60	39	0,012	59	0,028	79	0,084
7	1,59	40	1,04	60	0,013	80	0,083
8	6,70	43	0,009	61	0,011	81	0,007
11	3,90	44	0,006	62	0,008	82	0,015
12	13,9	45	0,006	63	0,008	83	0,006
13	0,055	46	0,0070	64	0,010	84	0,012
14	0,033	47	0,011	65	0,015	85	0,011
15	0,033	48	0,026	66	0,068	86	0,009
16	0,443	49	0,018	68	0,007	87	0,014
18	0,053	50	0,019	69	0,061	88	0,012
19	0,006	51	0,017	70	0,026	89	0,010
20	0,189	52	0,026	71	0,006	90	0,0058
28	0,144	53	0,016	72	0,002		

2. Ensayo biofísico de unión de hepcidina a ferroportina

Este ensayo biofísico se desarrolló para confirmar la inhibición de la unión de la hepcidina a la ferroportina (Fpn) de forma más directa. La incubación de TMR-hepcidina con Fpn humana purificada aislada de células de levadura *Pichia pastoris* que expresan Fpn humana con una etiqueta de afinidad FLAG C-terminal (Bonaccorsi di Patti, 2014) conduce a un aumento de la polarización de la fluorescencia (PF) del ligando TMR-hepcidina. Los inhibidores de la Fpn de pequeño peso molecular se analizan para la inhibición de la unión de TMR-hepcidina a la Fpn, como se detecta por la disminución dependiente de la dosis de la señal de PF de TMR, como se describe con detalle a continuación.

Una mezcla de 1,3 µM de Fpn humana y 30 nM de TMR-hepcidina en un tampón de ensayo de PF que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,3, NaCl 200 mM, 0,02 % de DDM, 0,1 % de ASB se siembra en placas en una placa negra de fondo redondo de 384 pocillos de bajo volumen (Corning, Cat. 3677) a 16 µl por pocillo. Se añaden 8 µl de diluciones en serie de los compuestos de prueba por duplicado para alcanzar concentraciones finales de Fpn y TMR-hepcidina de 1 µM y 20 nM, respectivamente. Las placas se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente y se mide la fluorescencia paralela (S) y perpendicular (P) en un lector de fluorescencia Synergy H1 (BioTek). Los valores de PF se calculan en mP de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$mP = \frac{F_{\text{paralela}} - F_{\text{perpendicular}}}{F_{\text{paralela}} + F_{\text{perpendicular}}} \times 1000$$

5 Los valores de CI_{50} se determinan con los valores de mP calculados como se describe para el ensayo de internalización de la hepcidina. La CI_{50} de la hepcidina no marcada en este ensayo es de aproximadamente $0,37 \pm 0,067 \mu\text{M}$.

3. Inhibición de la actividad de exportación de hierro mediada por la ferroportina en un ensayo de respuesta al hierro

10 Los niveles de hierro intracelular se miden indirectamente en este ensayo mediante la monitorización de la actividad de un gen indicador de betalactamasa (BLA) fusionado con el promotor de la ferritina humana y el elemento regulador de hierro asociado (ERH) contenido en la región no traducida 5' del ARNm de ferritina. La expresión de la ferroportina (Fpn) en una línea celular de este tipo conduce al eflujo de hierro y a la disminución de los niveles de hierro, tal y como se refleja en la actividad más baja del gen indicador. Por otra parte, la inhibición del eflujo de hierro mediada por la
15 Fpn da lugar a niveles elevados de hierro celular, que se detecta como un aumento de la actividad del gen indicador. Los compuestos inhibidores de la Fpn de pequeño peso molecular se someten a pruebas de efectos dependientes de la dosis en este ensayo de respuesta al hierro *in vitro*, como se describe a continuación.

20 La línea celular HEK-293 n.º 354 se genera mediante la integración estable de (i) una construcción de fusión Fpn-GFP humana insertada en un derivado del plásmido pTRE-Tight-BI inducible por doxiciclina (Clontech, Cat. 631068) y (ii) un gen indicador de ferritina humana con promotor BLA en un derivado de la línea celular HEK-293 Tet-ON Advanced (Clontech). Para generar la construcción del gen indicador de ferritina-BLA, un fragmento de 1,4 kb del promotor humano de la ferritina H se amplifica por PCR a partir de ADN genómico humano (cebador directo 5'-CAGGTTTGTGAGCATCCTGAA-3'; cebador inverso 5'-GGCGGCGACTAAGGAGAGG-3') y se inserta en frente del gen BLA presente en el plásmido pcDNA™6.2/cGeneBLAzer™-DEST (Invitrogen, Cat. 12578-043) sustituyendo así el promotor original del CMV y colocando el ERH que regula la traducción del gen de la ferritina aprox. 170 pb corriente arriba del codón de inicio del gen indicador. Las células n.º 354 se cosechan de cultivos confluentes en un 80 % aproximadamente, se siembran a $1,8 \times 10^5$ células/ml en medio DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. 31331-028) que contienen un 10 % de FBS (Clontech, Cat. 631106), penicilina-estreptomicina al 1 %, 200 µg/ml de Higromicina B (Invitrogen, Cat. 10687-010), Blastidina 5 µg/ml, (Invitrogen, Cat. R210-01), 4 µg/ml de doxiciclina (Clontech, Cat. 631311), 50 µl por pocillo de placas de 384 pocillos recubiertas con PDL y se cultivan a 37 °C con un 5 % de CO₂.
30 Tras la incubación nocturna, se añaden 10 µl/pocillo de series de dilución de los compuestos de prueba por cuadruplicado y las placas se incuban además durante la noche a 37 °C con un 5 % de CO₂. Las células se lavan 3 veces con HBSS dejando 25 µl por pocillo. La actividad de BLA se detecta añadiendo 5 µl/pocillo del reactivo GeneBlazer CCF4-AM (Invitrogen, Cat. K1085) a las células. Después de la incubación de las placas en la oscuridad a 18 °C durante 60 min, las señales de fluorescencia azul y verde se miden en un lector de placas de fluorescencia Safire2 (Tecan) con excitación a 410 nm y emisiones a 458 nm (azul) y 522 nm (verde). Se calcula la relación de fluorescencia azul/verde como medida para la actividad de BLA y se determinan los valores de CE_{50} con las relaciones de fluorescencia azul/verde calculadas, como se describe para el ensayo de internalización de hepcidina. La CI_{50} de la hepcidina en este ensayo es de aproximadamente $0,096 \pm 0,063 \mu\text{M}$ (n= 37).
40

4. Ensayo de internalización y degradación de ferroportina

45 La línea celular HEK-293 n.º 354 (descrita en el ejemplo 3) se utiliza para medir la capacidad de los compuestos para inducir la internalización y degradación de la ferroportina (Fpn) mediante la clasificación celular activada por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés). El cultivo de células HEK-293 n.º 354 en medios que contienen doxiciclina indujo la expresión de la proteína de fusión Fpn-GFP humana en la superficie celular. Los datos de 10 experimentos independientes muestran que el cultivo de células HEK n.º 354 durante 48 h en presencia de 4 µg/ml de doxiciclina induce en promedio un $42,6 \pm 6,4$ % de células positivas a Fpn-GFP. Los compuestos inhibidores de la
50 Fpn de pequeño peso molecular se analizan para comprobar los efectos dependientes de la dosis sobre la intensidad de fluorescencia media (IFM) de la Fpn-GFP en la línea celular HEK-293 n.º 354, como se describe a continuación.

Las células HEK n.º 354 se cosechan de cultivos confluentes en un 80 % aproximadamente, se siembran a $0,6 \times 10^6$ células/ml en medio DMEM/F12 GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. 31331-028) que contienen un 10 % de FBS (Clontech, Cat. 631106), penicilina-estreptomicina al 1 % (Invitrogen, Cat. 15140-122), 200 µg/ml de Higromicina B (Invitrogen, Cat. 10687-010), Blastidina 5 µg/ml, (Invitrogen, Cat. R210-01), 4 µg/ml de doxiciclina (Clontech, Cat. 631311), 50 µl por pocillo de placas de 384 pocillos (Greiner, Cat. 781091) y se cultivaron a 37 °C con un 5 % de CO₂. Tras la incubación nocturna, se añaden 10 µl/pocillo de series de dilución de los compuestos de prueba por cuadruplicado y las placas se incuban además durante la noche a 37 °C con un 5 % de CO₂. Las células se lavan una vez con tampón FACS (PBS que contiene un 1 % de FBS, EDTA 2 mM y 0,05 % de NaN₃), se cosechan en tampón FACS con 0,5 µg/ml de yoduro de propidio (Sigma, Cat. P4864) y se analizan en un citómetro de flujo (CANTO™ II, BD Biosciences) equipado con un muestreador de alto rendimiento. Las células vivas HEK n.º 354 se agrupan como población negativa al yoduro de propidio y se analizan para la expresión de Fpn-GFP. La IFM de Fpn-GFP de > 2000 células vivas para cada dilución de compuesto se calcula utilizando FlowJo (Tree Star's, Oregón) y la potencia de los inhibidores de Fpn
65 para inducir la internalización y degradación de Fpn-GFP se calcula como se describe para el ensayo de internalización

de hepcidina. El valor Cl_{50} promedio de la hepcidina en este ensayo es de aproximadamente $0,004 \pm 0,002 \mu\text{M}$.

5. Ubiquitinación y degradación de la ferroportina

- 5 Se sabe que la exposición de las células que expresan ferroportina (Fpn) a hepcidina desencadena la ubiquitinación y la posterior internalización y degradación de la Fpn (Qiao, 2012). El potencial de los inhibidores de la Fpn para inducir la ubiquitinación y degradación de la Fpn se investiga con un ensayo de inmunoprecipitación utilizando la línea celular de macrófagos de ratón J774, que expresa la Fpn tras el tratamiento con hierro.
- 10 Las células J774 (DSMZ, Cat. ACC170) se siembran a $0,8 \times 10^6$ células/ml en 15 ml de medio (DMEM Gibco Cat. 11971-025, 10 % de FBS inactivado por calor, Gibco Cat. 10500-064, penicilina-estreptomina al 1 %, Gibco Cat. 15140-122) que contiene $200 \mu\text{M}$ de Fe(III)-NTA en placas de cultivo de tejidos de 10 cm (Greiner Cat. 664160) y se cultivan durante una noche a 37°C con un 5 % de CO_2 . Las células se incuban con hepcidina humana sintética (Bachem, Cat. H-5926) o compuestos inhibidores de la Fpn durante 10 min o 120 min. Las células se lavan y se lisan con tampón lisis enfriado con hielo (Pierce, Life Technologies, Cat. 87787) que incluye un cóctel de inhibidores de la proteasa HALT 1X (Life Technologies, Cat. 78429) y yodoacetamida 10 mM (Sigma, Cat. I6125) para estabilizar las proteínas ubiquitinadas. La inmunoprecipitación se realiza con el Kit Pierce Classic IP (Life Technologies, Cat. 26146) siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, se incuban 2 mg de proteína en 1,25 ml de tampón de lisis de IP mezclando durante 1 h a 4°C con perlas de agarosa de control para preclarificar el lisado y reducir la señal no específica. El lisado no unido se incuba luego durante una noche con $12 \mu\text{g}$ por reacción del anticuerpo anti-Fpn F308 purificado por afinidad, que se cultiva contra una proteína de fusión GST de los aminoácidos 224-308 de la Fpn de ratón. Los complejos inmunitarios se capturan pipeteando $14 \mu\text{l}$ de perlas de agarosa Pierce Protein A/G Plus (Life Technologies, Cat. 20423) por reacción y la suspensión se incuba durante 1,5 h a 4°C con una suave mezcla extremo con extremo. Las perlas se lavan y los complejos inmunitarios se eluyen directamente con $75 \mu\text{l}$ de tampón de muestra SDS NuPAGE LDS (Life Technologies, Cat. NP0007) que contiene DTT (Life Technologies, Cat. NP0009).

Tras la inmunoprecipitación, las muestras se analizan por inmunoelectrotransferencia utilizando un antisuero MTP1 de conejo anti-ratón (Alpha Diagnostic International, Cat. MTP11-A) y un anticuerpo monoclonal conjugado de ratón anti-mono y poliubiquitinilado (Enzo Lifesciences, Cat. BML-PW8810) para la detección de ferroportina y ubiquitina, respectivamente. Como anticuerpos secundarios se utilizan conjugados con HRP de cadena ligera de IgG monoclonales de ratón anti-conejo (Abcam, Cat. ab99697) e IgG anti-ratón H&L (Abcam, Cat. ab6789).

6. Inhibición del eflujo de hierro por inhibidores de la ferroportina

- 35 La actividad de los compuestos inhibidores de la hepcidina y la ferroportina en cuanto a su capacidad para bloquear la exportación de hierro a través de la ferroportina se analiza en células T47D (ECACC, Cat. 85102201) como se describe a continuación.

40 Las células se siembran en placas de 24 pocillos (Greiner, Cat. 662160) que contienen 350.000 células/pocillo y se incuban durante una noche con $100 \mu\text{M}$ de ^{58}Fe ($^{58}\text{Fe(II)-Sulfato}$, Vifor Pharma Lote N.º ROR 3085) en $500 \mu\text{M}$ de ácido L-ascórbico (Sigma Aldrich, Cat. 795437) que contiene medio de crecimiento. Las células se lavaron una vez con $500 \mu\text{l}$ de tampón de captación de hierro (IUB; PIPES 40 mM, Cat. P1851, Monohidrato de glucosa 10 mM, Cat. 49158, Cloruro de sodio 260 mM, Cat. 71379, Cloruro de potasio 20 mM, Cat. P9541, Sulfato de magnesio 2 mM, Cat. 63138, Sigma Aldrich), luego una vez con tampón de eliminación (2 min de incubación, BPDS $100 \mu\text{M}$, Cat. 11890 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ $500 \mu\text{M}$, Cat. 157953, Sigma Aldrich, en IUB) y de nuevo dos veces con IUB. Se añade una dilución en serie de inhibidores de hepcidina (Bachem) o ferroportina ($4 \mu\text{M}$ - $0,0064 \mu\text{M}$, dilución de 5 veces) en un volumen total de 0,6 ml por pocillo. Las células se incuban a 37°C con un 5 % de CO_2 durante 20 h. Se recogen los sobrenadantes y se mide el ^{58}Fe mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS, Thermo Scientific, Elemento 2). Se cosechan los sedimentos para mediciones de la concentración de proteínas. Los resultados se representan en gráficos como ng ^{58}Fe en el sobrenadante por mg de proteína en los lisados celulares.

Preparación de Compuestos de ejemplo

Detalles experimentales generales

55 Se usaron reactivos y disolventes disponibles en el mercado (calidad de HPLC) sin purificación adicional. Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker DRX 500 MHz, un espectrómetro Bruker DPX 250 MHz o un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) están en partes por millón.

60 Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice de fase normal en sistemas Biotage Isolera utilizando el cartucho SNAP y el gradiente adecuados. De manera alternativa, los compuestos se purificaron en fase inversa utilizando sistemas Biotage Isolera con el cartucho C18 SNAP apropiado y el eluyente de fase inversa o por HPLC preparativa (si se indica lo contrario).

65

Abreviaturas

EtOAc	Acetato de etilo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
Et ₂ O	Diethyl éter
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
salmuera	Solución acuosa saturada de cloruro sódico
Cloroformo- <i>d</i>	Cloroformo deuterado
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
s	Singulete
s a	Singulete amplio
d	Doblete
dd	Doblete doble
dt	Doblete de tripletes
td	Triplete de dobletes
hept.	Heptete
m	Multiplete
c	Cuartete
δ	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
M	Molaridad
mm	Milimolar
umol	Micromolar
g	Gramo
mg	Miligramo
l	Litro
ml	Mililitro
h	Horas
min	Minuto
% p/p	Porcentaje en masa
TLC	Cromatografía en capa fina
UHPLC	Cromatografía líquida de resolución ultra alta
EM	Espectroscopia de masas
ESI	Ionización por electropulverización
m/z	relación entre masa y carga
H ⁺	Protón
MHz	Megahercio
m. p.	material de partida
Reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄
CrO ₃	Trióxido de cromo
HCl	Ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Bn	Bencilo
EM	Espectro de masas
ESI	Ionización por electropulverización
SNAP	Nombre de marca comercial de columna Biotage para cromatografía en columna ultrarrápida
R _f	Factor de retención
TLC	Cromatografía en capa fina

Nomenclatura química

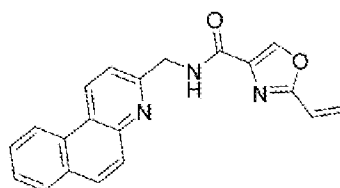
5 Los nombres químicos de los intermedios y los Compuestos de ejemplo finales se generaron usando Chem draw Professional 17.0.

Todos los valores de F_r se determinaron usando las siguientes placas de CCF: Merck, CCF Silcagel 60 F₂₅₄.

Intermedios

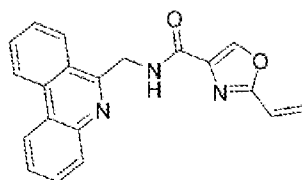
10

A. *N*-(benzo[*f*]quinolin-3-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (Ejemplo de compuesto n.º 6 - Etapa 1)



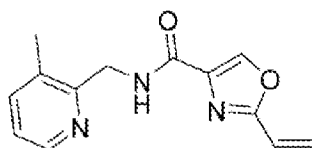
Se añadió 4-metilmorfolina (0,3 ml, 2,5 mmol) y cloroformiato de etilo (0,1 g, 0,89 mmol) a una solución fría a 0 °C de ácido 2-viniloxazol-4-carboxílico (0,1 g, 0,7 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió diclorhidrato de benzo[f]quinolin-3-ilmetanamina (0,2 g, 0,7 mmol) (adquirido en Chemspace) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título A (0,13 g, 0,4 mmol, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [m/z]: 330 [M+H]⁺.

B. N-(fenantridin-6-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (Ejemplo de compuesto n.º 7 - Etapa 1)



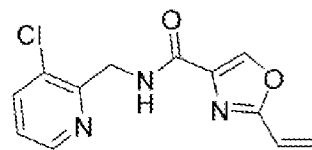
Se añadió 4-metilmorfolina (0,3 ml, 2,5 mmol) y cloroformiato de etilo (0,1 g, 0,89 mmol) a una solución fría a 0 °C de ácido 2-viniloxazol-4-carboxílico (0,1 g, 0,7 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió diclorhidrato de fenantridin-6-ilmetanamina (adquirido en Chemspace) (0,2 g, 0,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título B (0,164 g, 0,5 mmol, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [m/z]: 330 [M+H]⁺.

C. N-((3-metilpiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (Ejemplo de compuesto n.º 13 - Etapa 1)



Se añadió 4-metilmorfolina (0,5 ml, 4,4 mmol) y cloroformiato de etilo (0,5 g, 4,5 mmol) a una solución fría a 0 °C de ácido 2-viniloxazol-4-carboxílico (0,5 g, 3,6 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió (3-metilpiridin-2-il)metanamina (adquirida en Chemspace) (0,5 g, 3,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título C (0,432 g, 1,8 mmol, 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [m/z]: 244 [M+H]⁺.

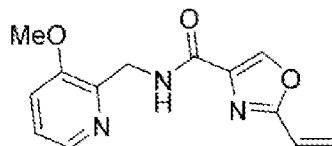
D. N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (Ejemplo de compuesto n.º 14 - Etapa 1)



Se añadió 4-metilmorfolina (0,4 ml, 3,6 mmol) y cloroformiato de etilo (0,3 g, 3,2 mmol) a una solución fría a 0 °C de ácido 2-viniloxazol-4-carboxílico (0,4 g, 2,9 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió (3-cloropiridin-2-il)metanamina (adquirida en Chemspace) (0,4 g, 2,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1

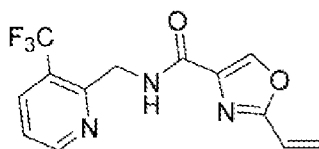
x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título D (0,3 g, 1,14 mmol, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 264 [M+H]⁺.

5 **E. *N*-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (Ejemplo de compuesto n.º 15 - Etapa 1)**



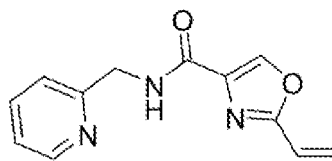
10 Se añadió 4-metilmorfolina (0,5 ml, 4,5 mmol) y clorofornato de etilo (0,5 g, 4,5 mmol) a una solución fría a 0 °C de ácido 2-viniloxazol-4-carboxílico (0,5 g, 3,6 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió (3-metoxipiridin-2-il)metanamina (adquirida en Chemspace) (0,5 g, 3,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título E (0,75 g, 2,9 mmol, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 260 [M+H]⁺.

15 **F. *N*-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (Ejemplo de compuesto n.º 16 - Etapa 1)**



20 Se añadió 4-metilmorfolina (0,4 ml, 3,6 mmol) y clorofornato de etilo (0,3 g, 3,2 mmol) a una solución fría a 0 °C de ácido 2-viniloxazol-4-carboxílico (0,4 g, 2,8 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (adquirida en Chemspace) (0,5 g, 2,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título F (0,51 g, 1,7 mmol, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 298 [M+H]⁺.

25 **G. *N*-(piridin-2-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida**

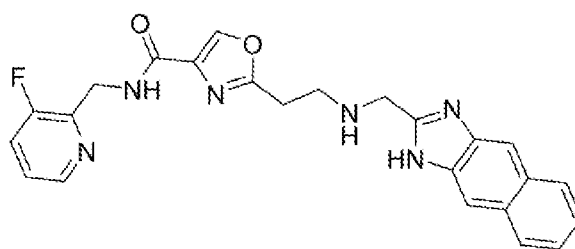


30 Se añadió 4-metilmorfolina (0,5 ml, 4,4 mmol) y clorofornato de etilo (0,35 g, 3,3 mmol) a una solución fría a 0 °C de ácido 2-viniloxazol-4-carboxílico (0,5 g, 3,6 mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadió piridin-2-ilmetanamina (Chemspace) (0,39 g, 3,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título (0,44 g, 1,9 mmol, 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 230 [M+H]⁺.

35 **Compuestos de ejemplo**

40 **1. Compuesto de ejemplo n.º 1:**

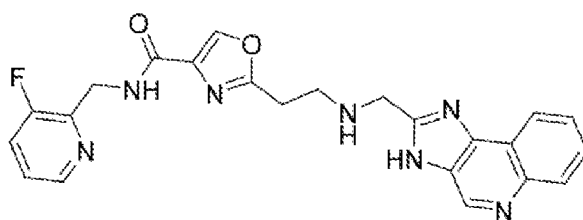
45 2-(2-(((1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)metil)amino)etil)-*N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



5 Se añadió diclorhidrato de (1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)metanamina (adquirida en Chemspace) (100 mg, 0,37 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (92 mg, 0,37 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,78 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 1 (6,9 mg, 0,016 mmol, 4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 4,60 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,00 (m, 2H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 445 [M+H]⁺.

2. Compuesto de ejemplo n.º 2:

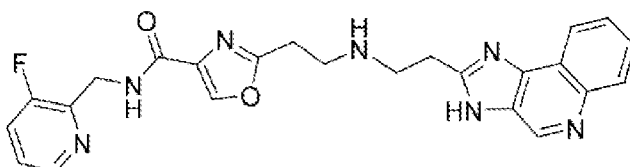
15 2-(2-(((3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)amino)etil)-*N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



20 Se añadió diclorhidrato de (3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metanamina (adquirida en Chemspace) (100 mg, 0,37 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (92 mg, 0,37 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,78 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 2 (8 mg, 0,018 mmol, 5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,00 (m, 4H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 446 [M+H]⁺.

3. Compuesto de ejemplo n.º 3:

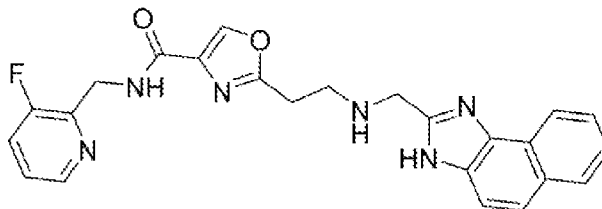
30 2-(2-((2-(3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



35 Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (87 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 3 (45,8 mg, 0,1 mmol, 28 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,1 (s, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,2 (m, 4H), 3,0 (m, 4H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 460 [M+H]⁺.

4. Compuesto de ejemplo n.º 4:

2-(2-(((3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)metil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



5

Se añadió diclorhidrato de (3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)metanamina (adquirida en Chemspace) (100 mg, 0,37 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (92 mg, 0,37 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,78 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 4 (5 mg, 0,011 mmol, 3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 445 [M+H]⁺. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 445 [M+H]⁺, 265 [C₁₂H₁₄FN₄O₂]⁺, 181 [C₁₂H₉N₂]⁺, 110 [C₆H₅FN]⁺.

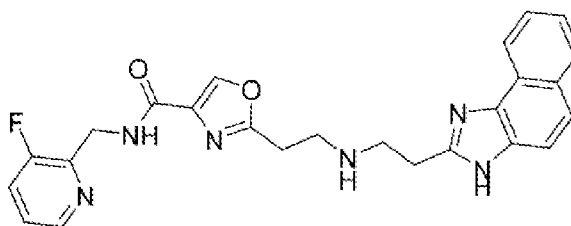
10

15

5. Compuesto de ejemplo n.º 5:

2-(2-((2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

20



25

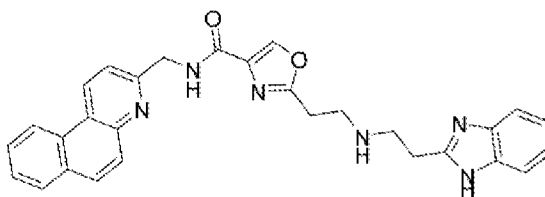
30

Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (87 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 5 (40,6 mg, 0,09 mmol, 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 4,60 (d, 2H), 3,00 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 459 [M+H]⁺.

6. Compuesto de ejemplo n.º 6:

2-(2-((2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-(benzo[f]quinolin-3-ilmetil)oxazol-4-carboxamida

35



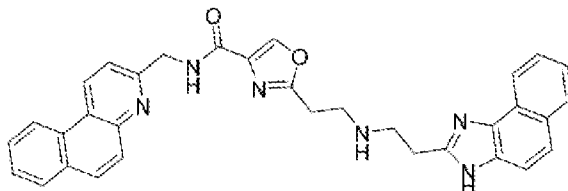
40

Se añadió 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (49 mg, 0,3 mmol) y *N*-(benzo[f]quinolin-3-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,3 mmol) a una solución de NaOH (1,2 mg, 0,03 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 6

(56 mg, 0,11 mmol, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,2 (m, 1H), 9,05 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,8 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,15 (m, 2H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 491 [M+H]⁺.

5 7. Compuesto de ejemplo n.º 11:

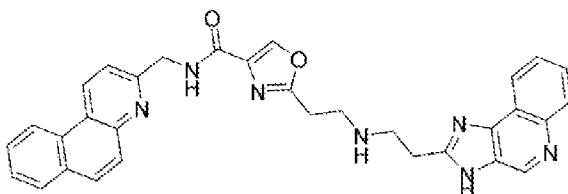
2-(2-((2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-(benzo[*f*]isoquinolin-2-ilmetil)oxazol-4-carboxamida



10 Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (130 mg, 0,46 mmol) y *N*-(benzo[*f*]quinolin-3-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (150 mg, 0,46 mmol) a una solución de NaOH (55 mg, 1,37 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 11 (7 mg, 0,013 mmol, 3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,1 (m, 1H), 8,9 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,8-7-5 (m, 7H), 7,4 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,2-3,1 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 541 [M+H]⁺.

8. Compuesto de ejemplo n.º 12:

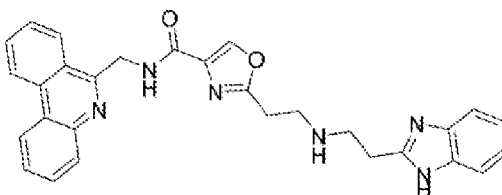
2-(2-((2-(3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)etil)amino)etil)-*N*-(benzo[*f*]isoquinolin-2-ilmetil)oxazol-4-carboxamida



30 Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (130 mg, 0,46 mmol) y *N*-(benzo[*f*]quinolin-3-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (150 mg, 0,46 mmol) a una solución de NaOH (55 mg, 1,37 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 12 (30,1 mg, 0,056 mmol, 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,2 (m, 1H), 9,1 (s, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 3H), 7,9 (m, 1H), 7,8-7-6 (m, 5H), 4,7 (m, 2H), 3,2-3,1 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 542 [M+H]⁺.

9. Compuesto de ejemplo n.º 7:

2-(2-((2-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-(fenantridin-6-ilmetil)oxazol-4-carboxamida

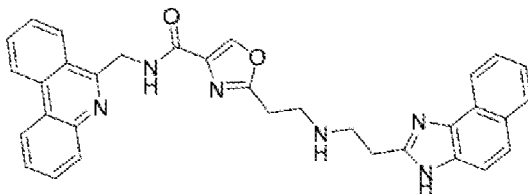


45 Se añadió 2-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-amina (49 mg, 0,3 mmol) y *N*-(fenantridin-6-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,3 mmol) a una solución de NaOH (1,2 mg, 0,03 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante

se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 7 (6 mg, 0,012 mmol, 4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,9-8,8 (m, 3H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,1-7,9 (m, 2H), 7,8-7,7 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 5,2 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 491 [M+H]⁺.

10. Compuesto de ejemplo n.º 8:

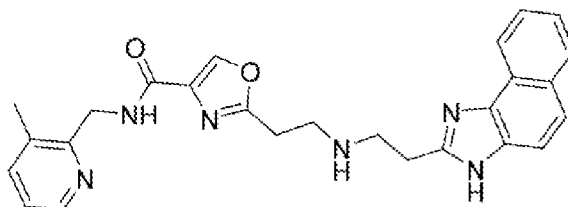
2-(2-((2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-(fenantridin-6-ilmetil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (130 mg, 0,46 mmol) y *N*-(fenantridin-6-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (150 mg, 0,46 mmol) a una solución de NaOH (55 mg, 1,37 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 8 (31 mg, 0,057 mmol, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,9 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,0-7,9 (m, 3H), 7,8-7,7 (m, 3H), 7,6-7,5 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 5,2 (d, 2H), 3,2 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 541 [M+H]⁺.

11. Compuesto de ejemplo n.º 13:

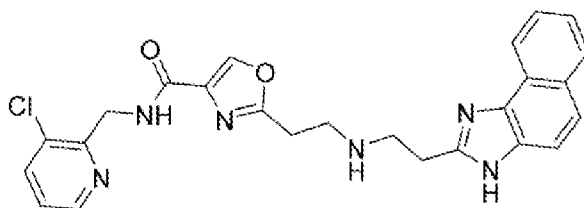
2-(2-((2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-metilpiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y *N*-((3-metilpiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (87 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 13 (21 mg, 0,046 mmol, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 4,60 (d, 2H), 3,00 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 455 [M+H]⁺.

12. Compuesto de ejemplo n.º 14:

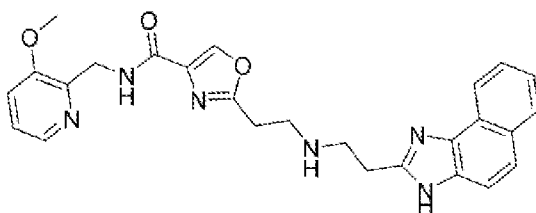
2-(2-((2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-cloropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



5 Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y *N*-((3-cloropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (93 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 14 (33,7 mg, 0,071 mmol, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (m, 3H), 8,30 (m, H), 7,95 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 5H), 4,60 (m, 2H), 3,00 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 471 [M+H]⁺.

13. Compuesto de ejemplo n.º 15:

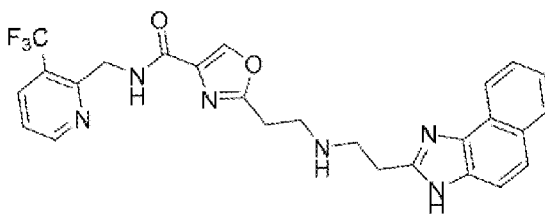
15 2-(2-((2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-metoxipiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



20 Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y *N*-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (91 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 15 (70 mg, 0,15 mmol, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,1 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 471 [M+H]⁺.

14. Compuesto de ejemplo n.º 16:

30 2-(2-((2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

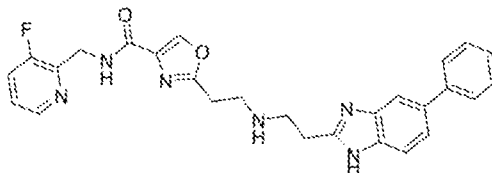


35 Se añadió diclorhidrato de 2-(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (adquirido en Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y *N*-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (105 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 16 (43,6 mg, 0,086 mmol, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 (d, 1H), 8,5 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 509 [M+H]⁺.

15. Compuesto de ejemplo n.º 19:

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

5



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,32 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (80 mg, 0,32 mmol) a una solución de NaOH (32 mg, 0,81 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 19 (22 mg, 0,045 mmol, 14 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 485 [M+H]⁺.

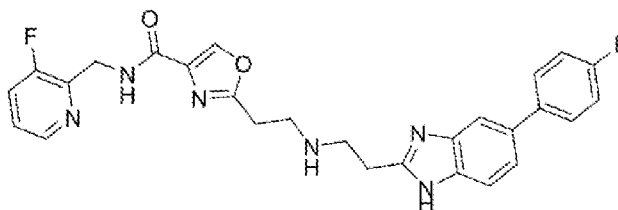
10

15

16. Compuesto de ejemplo n.º 30:

2-(2-((2-(5-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

20



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (70 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 30 (26 mg, 0,052 mmol, 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 503 [M+H]⁺.

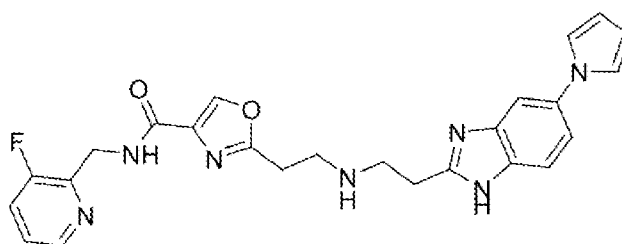
25

30

17. Compuesto de ejemplo n.º 32:

2-(2-((2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

35



40

Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,33 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (83 mg, 0,33 mmol) a una solución de NaOH (34 mg, 0,84 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y

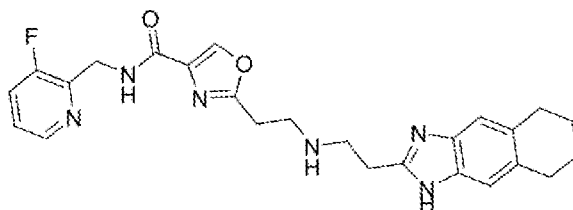
se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para obtener el compuesto del título 30 (54 mg, 0,11 mmol, 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 6,2 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]$: 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

18. Compuesto de ejemplo n.º 33:

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5,6,7,8-tetrahidro-1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

10



Se añadió diclorhidrato de 2-(5,6-(7,8-tetrahidro-1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (86 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,87 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para obtener el compuesto del título 33 (57 mg, 0,12 mmol, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 12H), 1,8 (m, 4H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]$: 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

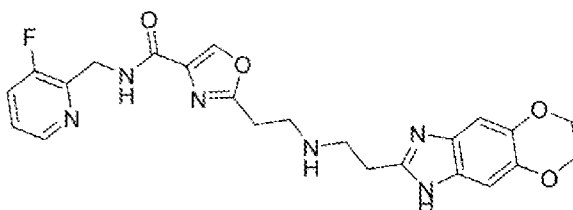
15

20

19. Compuesto de ejemplo n.º 34:

2-(2-((2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

25



30

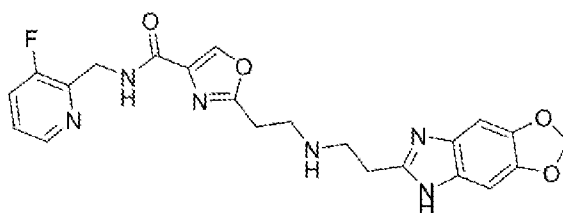
Se añadió diclorhidrato de 2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,34 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (85 mg, 0,34 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,86 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para obtener el compuesto del título 34 (25,3 mg, 0,054 mmol, 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 4,2 (m, 6H), 3,1 (m, 6H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]$: 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

20. Compuesto de ejemplo n.º 36:

2-(2-((2-(5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-6-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

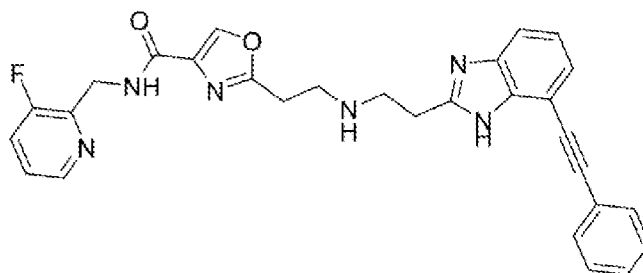
40



5 Se añadió diclorhidrato de 2-(5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-6-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,41 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (102 mg, 0,41 mmol) a una solución de NaOH (25 mg, 0,62 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 67 (13 mg, 0,029 mmol, 7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,6 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,0 (s, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,2-3,1 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 453 [M+H]⁺.

21. Compuesto de ejemplo n.º 37:

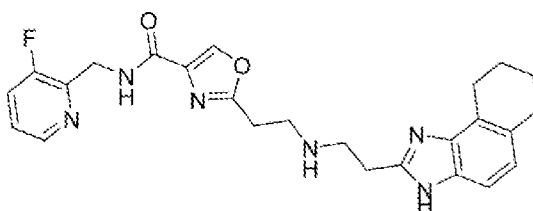
15 N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-((2-((7-(feniletinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



20 Se añadió diclorhidrato de 2-(2-(12-azaneil)etil)-7-(feniletinil)-1H-benzo[d]imidazol (Chemspace) (105 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (77 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (25 mg, 0,63 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 77 (49 mg, 0,1 mmol, 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,6 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7-7,3 (m, 8H), 7,15 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 509 [M+H]⁺.

22. Compuesto de ejemplo n.º 39:

30 N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-((2-((6,7,8,9-tetrahidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



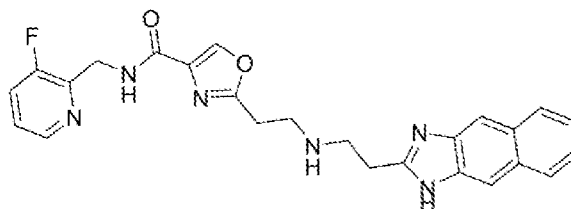
35 Se añadió diclorhidrato de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (86 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,87 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 39 (54 mg, 0,12 mmol, 33 %) en forma de un sólido de color

blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,85 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,8 (m, 4H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 463 [M+H]⁺.

23. Compuesto de ejemplo n.º 43:

5

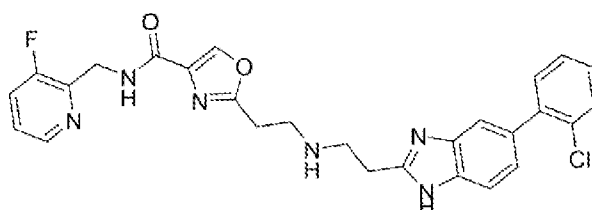
2-(2-((2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



10 Se añadió diclorhidrato de 2-(1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (87 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,88 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 43 (37,6 mg, 0,082 mmol, 23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,9 (m, 4H), 7,7 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 459 [M+H]⁺.

24. Compuesto de ejemplo n.º 44:

2-(2-((2-(5-(2-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-*N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

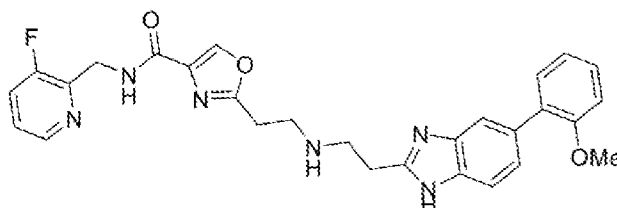


25 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,29 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (72 mg, 0,29 mmol) a una solución de NaOH (29 mg, 0,73 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 44 (32 mg, 0,062 mmol, 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 520 [M+H]⁺.

35

25. Compuesto de ejemplo n.º 45

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



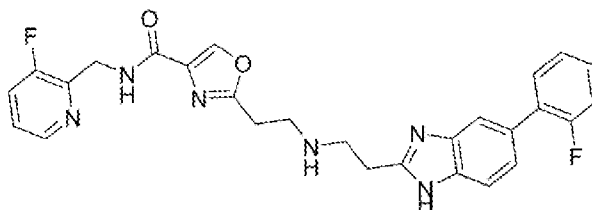
40

45 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,29 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (73 mg, 0,29 mmol) a una solución de NaOH (29 mg, 0,73 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con

diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 45 (64 mg, 0,12 mmol, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (dd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 515 [M+H]⁺.

26. Compuesto de ejemplo n.º 46:

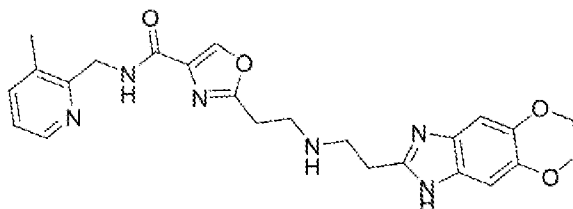
2-(2-((2-(5-(2-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,3 mmol) y *N*-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (75 mg, 0,3 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,76 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 46 (49,1 mg, 0,098 mmol, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 503 [M+H]⁺.

27. Compuesto de ejemplo n.º 47:

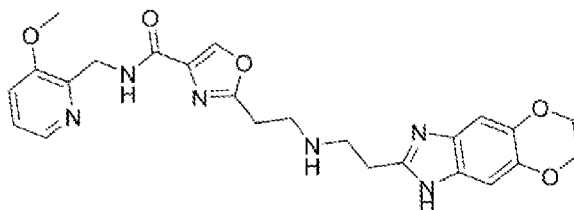
2-(2-((2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-metilpiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,34 mmol) y *N*-((3-metilpiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (84 mg, 0,34 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,86 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 47 (18 mg, 0,039 mmol, 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 4,2 (m, 6H), 3,1 (m, 6H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 463 [M+H]⁺.

28. Compuesto de ejemplo n.º 48:

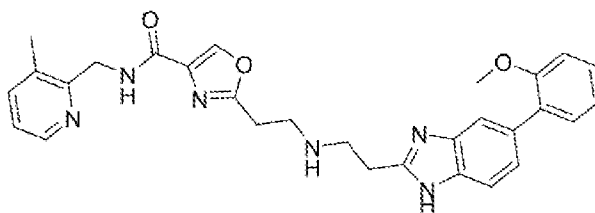
2-(2-((2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



5 Se añadió diclorhidrato de 2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,34 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (89 mg, 0,34 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,86 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 48 (33 mg, 0,069 mmol, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,5 (d, 2H), 4,2 (m, 4H), 3,9 (m, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 479 [M+H]⁺.

29. Compuesto de ejemplo n.º 49:

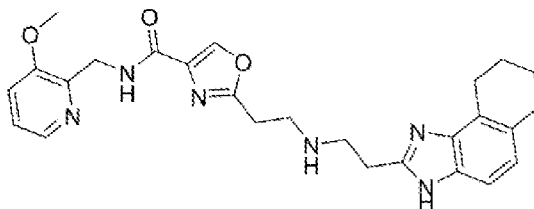
15 2-(2-((2-(5-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-metilpiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



20 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,29 mmol) y N-((3-metilpiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (72 mg, 0,29 mmol) a una solución de NaOH (29 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 49 (53 mg, 0,11 mmol, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,0 (m, 8H), 2,3 (s, 3H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 481 [M+H]⁺.

30. Compuesto de ejemplo n.º 50:

(3-metoxipiridin-2-il)metil 2-(2-((2-(6,7,8,9-tetrahidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxilato

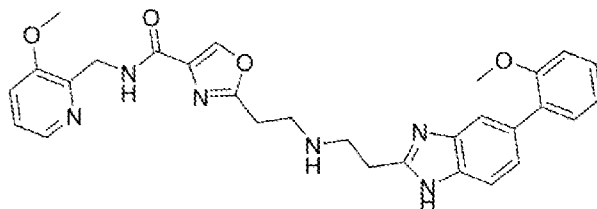


35 Se añadió diclorhidrato de 2-(6,7,8,9-tetrahidro-3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,35 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (90 mg, 0,35 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,87 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 50 (58 mg, 0,12 mmol, 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (d,

2H), 6,8 (d, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,0 (m, 8H), 2,85 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,8 (m, 4H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]: 475 [M+H]^+$.

31. Compuesto de ejemplo n.º 51:

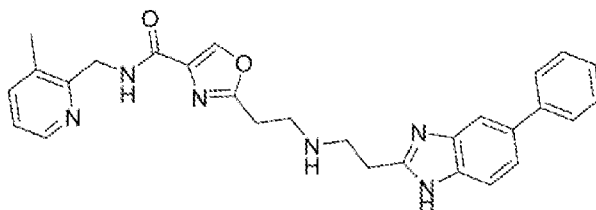
5 2-(2-((2-(5-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



10 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,29 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (76 mg, 0,29 mmol) a una solución de NaOH (29 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 51 (66 mg, 0,13 mmol, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]: 527 [M+H]^+$.

32. Compuesto de ejemplo n.º 52:

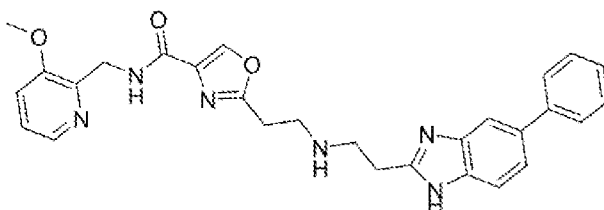
N-((3-metilpiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



25 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,30 mmol) y N-((3-metilpiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (75 mg, 0,30 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,75 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 52 (58 mg, 0,12 mmol, 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,3 (s, 3H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]: 481 [M+H]^+$.

33. Compuesto de ejemplo n.º 53:

40 N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

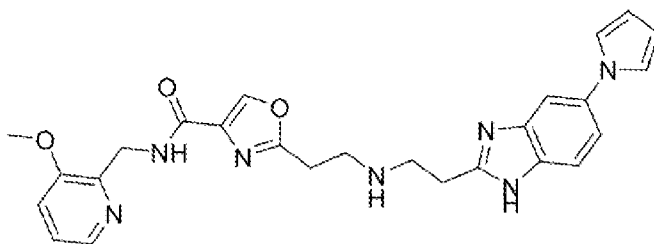


Se añadió diclorhidrato de 2-(5-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,33 mmol) y N-

((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (84 mg, 0,32 mmol) a una solución de NaOH (32 mg, 0,81 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 53 (87 mg, 0,18 mmol, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 4,5 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 497 [M+H]⁺.

10 **34. Compuesto de ejemplo n.º 54:**

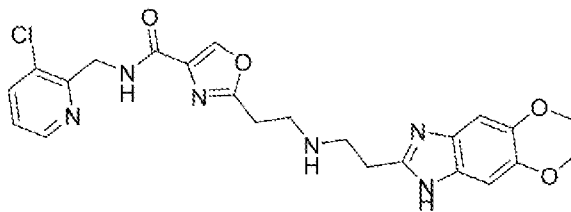
2-(2-((2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



15 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,33 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (87 mg, 0,33 mmol) a una solución de NaOH (34 mg, 0,84 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 54 (63 mg, 0,13 mmol, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 4H), 6,2 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 486 [M+H]⁺.

25 **35. Compuesto de ejemplo n.º 55:**

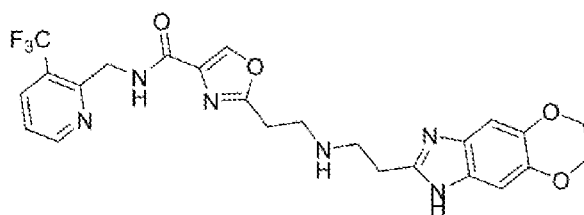
N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



35 Se añadió diclorhidrato de 2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,34 mmol) y N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (90 mg, 0,34 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,86 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 55 (61 mg, 0,13 mmol, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 3H), 7,9 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 4,2 (m, 4H), 3,0-2,8 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 483 [M+H]⁺.

40 **36. Compuesto de ejemplo n.º 56:**

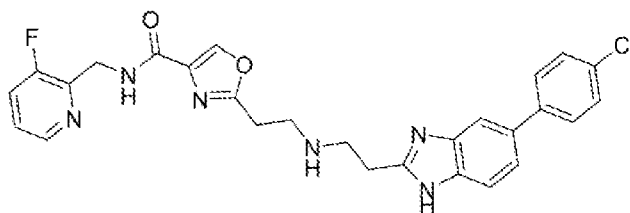
45 2-(2-((2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



5 Se añadió diclorhidrato de 2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,34 mmol) y N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (102 mg, 0,34 mmol) a una solución de NaOH (35 mg, 0,86 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 56 (13 mg, 0,025 mmol, 7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 (m, 1H), 8,5 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,2 (m, 4H), 3,0-2,8 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 517 [M+H]⁺.

37. Compuesto de ejemplo n.º 57:

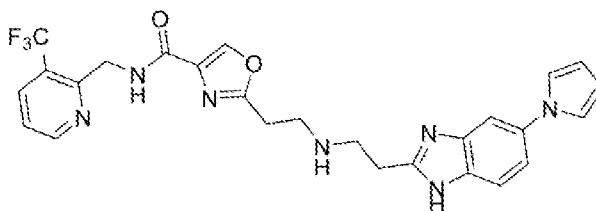
15 2-(2-((2-(5-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



20 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(4-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (75 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 57 (11 mg, 0,02 mmol, 3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,5 - 7,3 (m, 5H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 520 [M+H]⁺.

38. Compuesto de ejemplo n.º 58:

30 2-(2-((2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

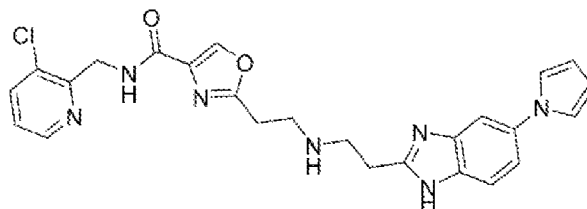


35 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,33 mmol) y N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,33 mmol) a una solución de NaOH (34 mg, 0,84 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 58 (63 mg, 0,12 mmol, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 (m, 1H), 8,5 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,3 (m, 3H), 6,2 (m,

2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]$: 524 $[M+H]^+$.

39. Compuesto de ejemplo n.º 59:

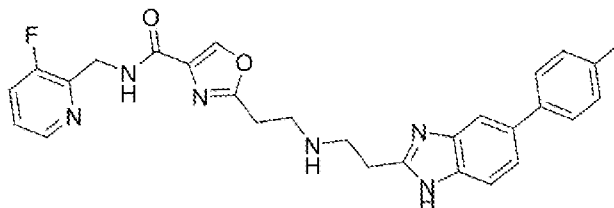
5 2-(2-((2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-cloropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



10 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,33 mmol) y N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,33 mmol) a una solución de NaOH (34 mg, 0,84 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 59 (66 mg, 0,14 mmol, 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 3H), 7,9 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 6,2 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]$: 491 $[M+H]^+$.

40. Compuesto de ejemplo n.º 60:

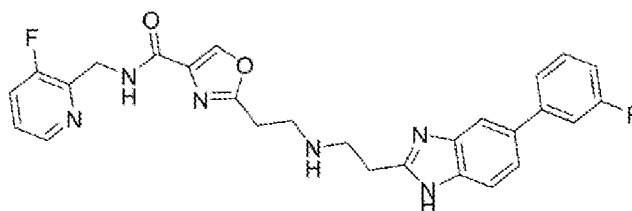
20 N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(*p*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



25 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(*p*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (77 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 60 (36 mg, 0,07 mmol, 23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,3 (s, 3H) ppm. UHPLC/MS (ESI): $[m/z]$: 499 $[M+H]^+$.

41. Compuesto de ejemplo n.º 61:

35 2-(2-((2-(5-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

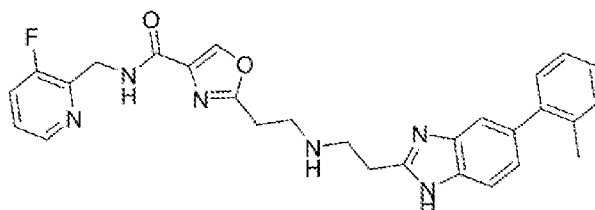


40 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (77 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con

diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 61 (44 mg, 0,088 mmol, 28 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 7,1 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 503 [M+H]⁺.

42. Compuesto de ejemplo n.º 62:

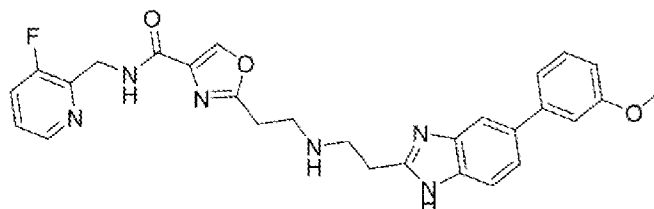
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(*o*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(*o*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (77 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 62 (34 mg, 0,068 mmol, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,2 (s, 3H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 499 [M+H]⁺.

43. Compuesto de ejemplo n.º 63

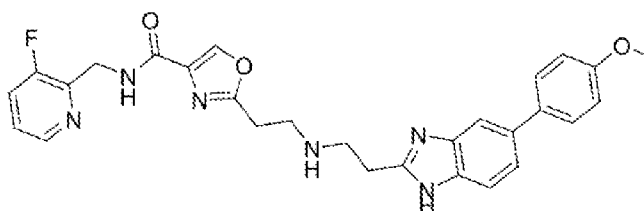
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(3-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(3-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (70 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 63 (23 mg, 0,045 mmol, 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 515 [M+H]⁺.

44. Compuesto de ejemplo n.º 64:

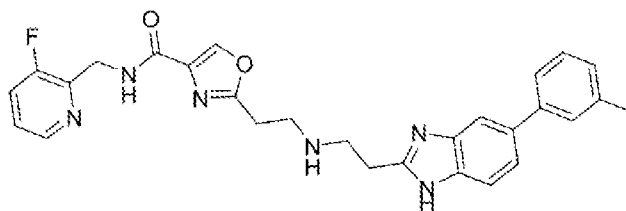
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (70 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 64 (41 mg, 0,08 mmol, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 515 [M+H]⁺.

45. Compuesto de ejemplo n.º 65:

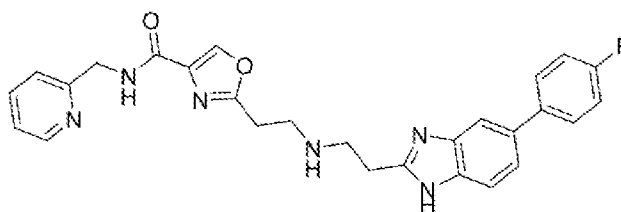
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(*m*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(*m*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (70 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 65 (10 mg, 0,02 mmol, 7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,1 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,3 (s, 3H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 499 [M+H]⁺.

46. Compuesto de ejemplo n.º 66:

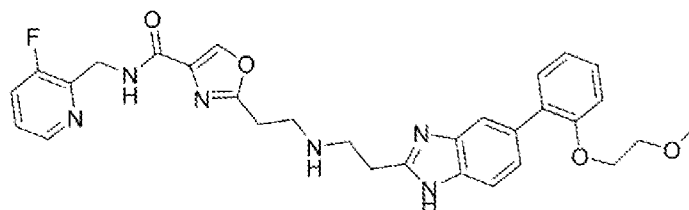
2-(2-((2-(5-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-(piridin-2-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (70 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,77 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 66 (27 mg, 0,056 mmol, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 (m, 1H), 8,5 (m, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 4,5 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 485 [M+H]⁺.

47. Compuesto de ejemplo n.º 68:

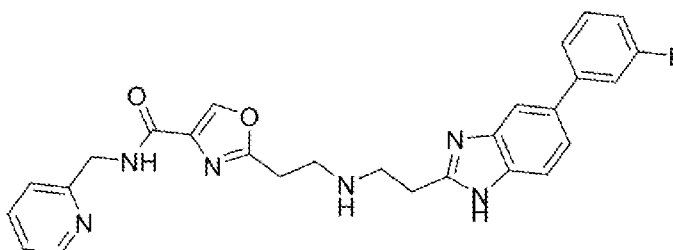
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(6-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió clorhidrato de 2-(6-(2-metoxietoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,37 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (91 mg, 0,37 mmol) a una solución de NaOH (22 mg, 0,55 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 68 (40 mg, 0,072 mmol, 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 7,1-7,0 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 4,1 (d, 2H), 3,6 (d, 2H), 3,4-3,3 (m, 5H), 3,2 (s, 3H), 3,0 (m, 7H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 559 [M+H]⁺.

48. Compuesto de ejemplo n.º 69:

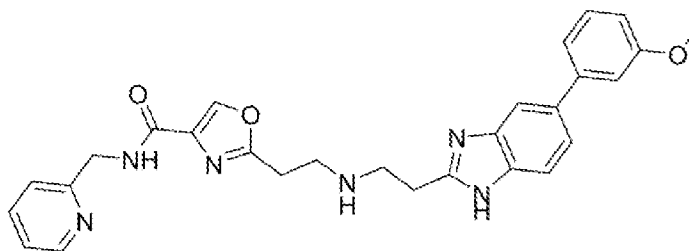
2-(2-((2-(5-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-(piridin-2-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (70 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,76 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 69 (19 mg, 0,039 mmol, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 485 [M+H]⁺.

49. Compuesto de ejemplo n.º 70:

2-(2-((2-(5-(3-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-(piridin-2-ilmetil)oxazol-4-carboxamida

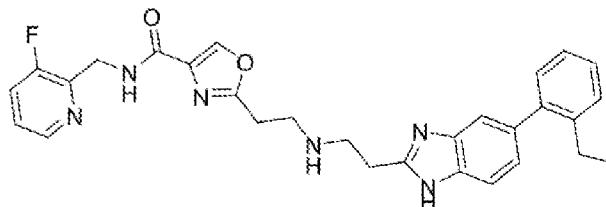


Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(3-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,30 mmol) y N-(piridin-2-ilmetil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (70 mg, 0,30 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,76 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para

obtener el compuesto del título 70 (40 mg, 0,08 mmol, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,7 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 4,5 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 497 [M+H]⁺.

5 50. Compuesto de ejemplo n.º 71:

2-((2-(5-(2-etilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida

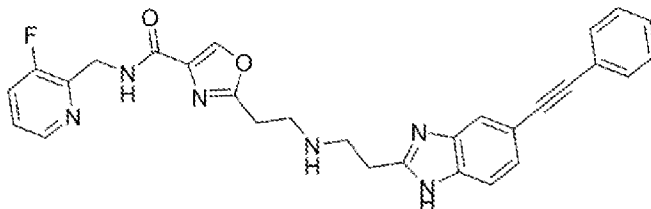


10 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2-etilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,30 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (73 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 71 (65 mg, 0,13 mmol, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4-7,2 (m, 6H), 7,0 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,6 (m, 2H), 1,0 (t, 3H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 513 [M+H]⁺.

20

51. Compuesto de ejemplo n.º 72:

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-((2-(5-(feniletinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

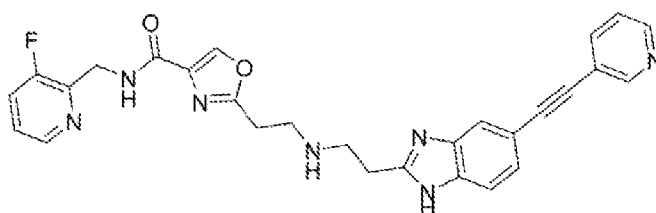


25 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(feniletinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,30 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (74 mg, 0,26 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,75 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 72 (56 mg, 0,11 mmol, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,1 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 3,2 (s, 3H), 3,0 (m, 7H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 509 [M+H]⁺.

35

52. Compuesto de ejemplo n.º 73:

40 N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-((2-(5-(piridin-3-iletinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

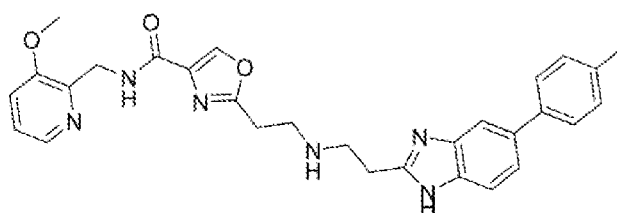


Se añadió triclóridrato de 2-(5-(piridin-3-iletinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,27 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (67 mg, 0,27 mmol) a una solución de NaOH (38 mg, 0,94 mmol) en 10 ml de agua.

- 5 La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 73 (42 mg, 0,083 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 (s, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,5 (m, 2H), 8,4 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5-7,3 (m, 4H), 4,5 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 510 [M+H]⁺.
- 10

53. Compuesto de ejemplo n.º 74:

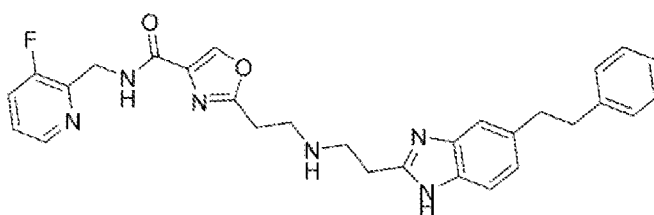
- 15 N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(*p*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



- 20 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(*p*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,31 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (79 mg, 0,31 mmol) a una solución de NaOH (31 mg, 0,76 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 74 (48 mg, 0,09 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (s, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 8H), 4,5 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 510 [M+H]⁺.
- 25

54. Compuesto de ejemplo n.º 75:

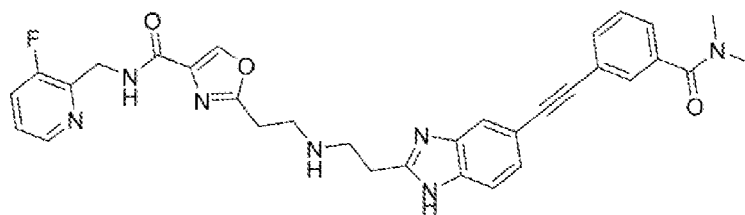
- 30 N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



- 35 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,3 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (73 mg, 0,3 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 75 (65 mg, 0,13 mmol, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 12H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 513 [M+H]⁺.
- 40

55. Compuesto de ejemplo n.º 76:

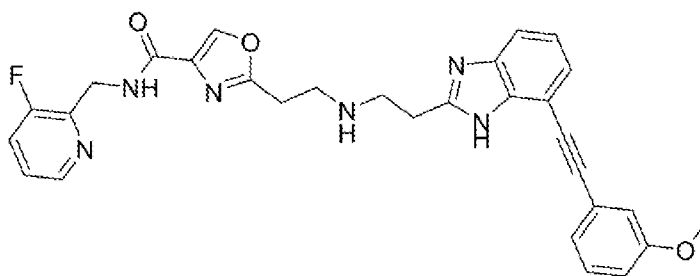
2-(2-((2-(5-((3-(dimetilcarbamoil)fenil)etil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



- Se añadió diclorhidrato de 3-((2-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etnil)-N,N-dimetilbenzamida (Chemspace) (100 mg, 0,25 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (61 mg, 0,25 mmol) a una solución de NaOH (25 mg, 0,62 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 76 (21 mg, 0,036 mmol, 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 14H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 580 [M+H]⁺.

56. Compuesto de ejemplo n.º 78:

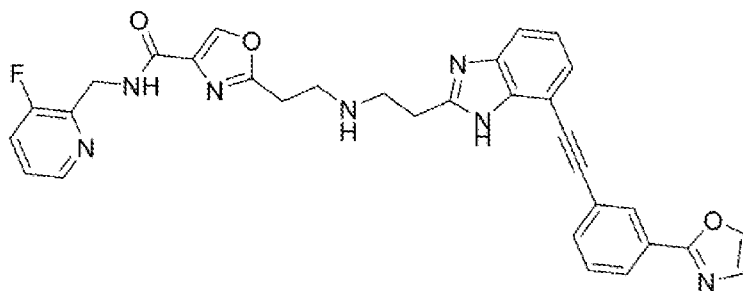
- 15 N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(7-((3-metoxifenil)etnil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



- 20 Se añadió diclorhidrato de 2-(2-(12-azaneil)etil)-7-((3-metoxifenil)etnil)-1H-benzo[d]imidazol (Chemspace) (100 mg, 0,28 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (68 mg, 0,28 mmol) a una solución de NaOH (27 mg, 0,69 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 78 (78 mg, 0,15 mmol, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,6 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7-7,0 (m, 9H), 4,6 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 539 [M+H]⁺.

30 57. Compuesto de ejemplo n.º 79:

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(7-((3-(oxazol-2-il)fenil)etnil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

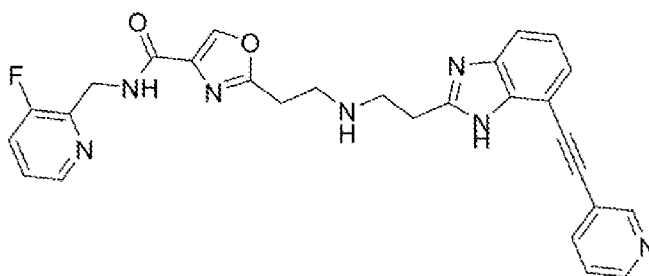


- 35 Se añadió diclorhidrato de 2-(3-((2-(2-(12-azaneil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)etnil)fenil)oxazol (Chemspace) (100 mg, 0,25 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (62 mg, 0,25 mmol) a una solución de

NaOH (25 mg, 0,62 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 79 (34 mg, 0,06 mmol, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,7-7,1 (m, 8H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 576 [M+H]⁺.

58. Compuesto de ejemplo n.º 80:

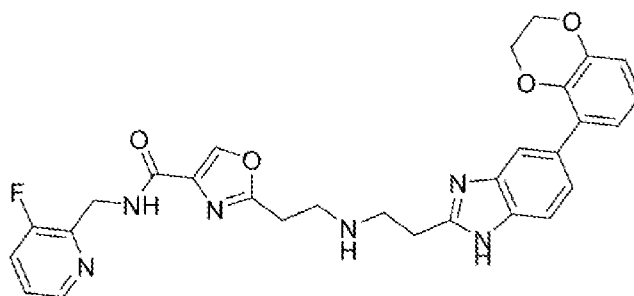
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(7-(piridin-3-iletinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió triclorhidrato de 2-(2-(12-azaneil)etil)-7-(piridin-3-iletinil)-1H-benzo[d]imidazol (Chemspace) (100 mg, 0,27 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (67 mg, 0,27 mmol) a una solución de NaOH (38 mg, 0,94 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 80 (102 mg, 0,2 mmol, 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 (s, 1H), 8,6-8,3 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 7,7-7,1 (m, 6H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 510 [M+H]⁺.

59. Compuesto de ejemplo n.º 81:

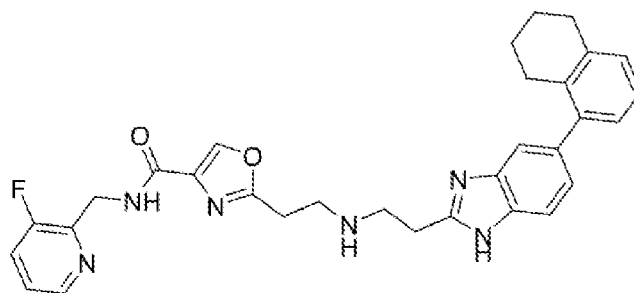
2-(2-((2-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,27 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (68 mg, 0,27 mmol) a una solución de NaOH (27 mg, 0,69 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 81 (58 mg, 0,1 mmol, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 4,3 (m, 4H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 543 [M+H]⁺.

60. Compuesto de ejemplo n.º 82:

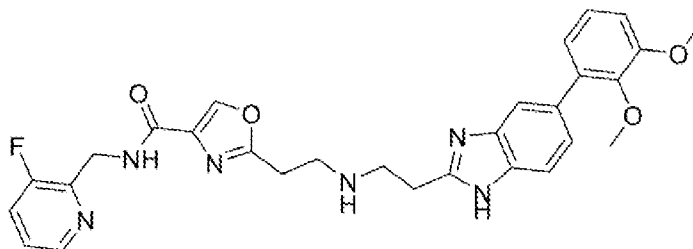
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



5 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,27 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (68 mg, 0,27 mmol) a una solución de NaOH (27 mg, 0,69 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 82 (52 mg, 0,1 mmol, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 4H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,8 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,2 (m, 2H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 539 [M+H]⁺.

15 **61. Compuesto de ejemplo n.º 83:**

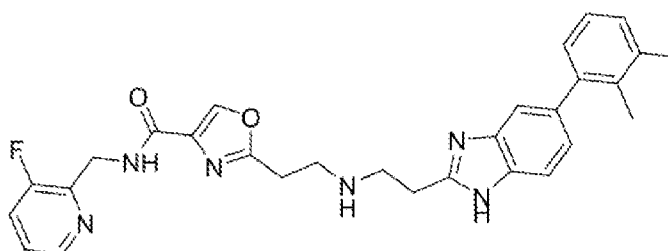
2-(2-((2-(5-(2,3-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



20 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2,3-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,27 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (67 mg, 0,27 mmol) a una solución de NaOH (27 mg, 0,68 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 83 (28 mg, 0,05 mmol, 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 545 [M+H]⁺.

35 **62. Compuesto de ejemplo n.º 84:**

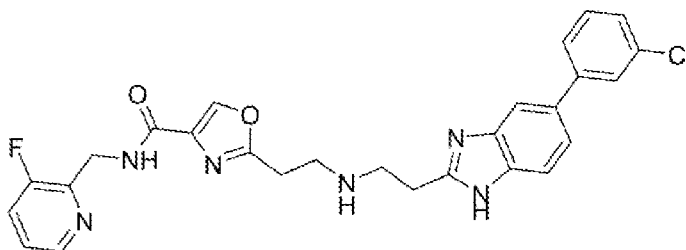
2-(2-((2-(5-(2,3-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2,3-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,3 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (73 mg, 0,3 mmol) a una solución de NaOH (30 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 84 (46 mg, 0,09 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,1-7,0 (m, 4H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (s, 3H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 513 [M+H]⁺.

63. Compuesto de ejemplo n.º 85:

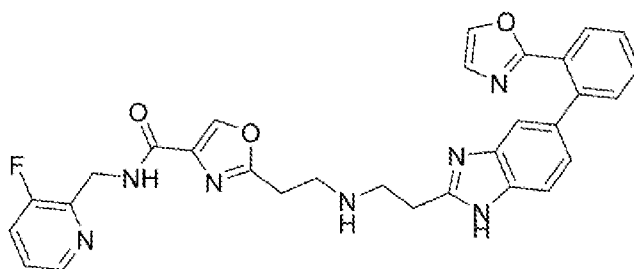
2-(2-((2-(5-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(3-clorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,29 mmol) y N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (72 mg, 0,29 mmol) a una solución de NaOH (29 mg, 0,73 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 85 (108 mg, 0,2 mmol, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,75-7,6 (m, 4), 7,55-7,35 (m, 5H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 520 [M+H]⁺.

64. Compuesto de ejemplo n.º 86:

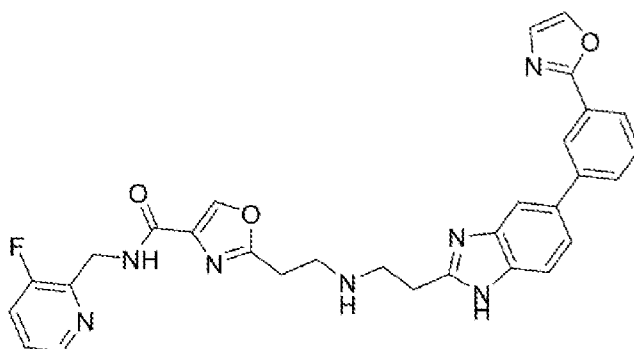
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(2-(oxazol-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida



Se añadió 2-(5-(2-(oxazol-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,33 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (81 mg, 0,33 mmol) a una solución de NaOH (7 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 86 (50 mg, 0,09 mmol, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,8-7,2 (m, 8H), 6,9 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 552 [M+H]⁺.

65. Compuesto de ejemplo n.º 87:

N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(3-(oxazol-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

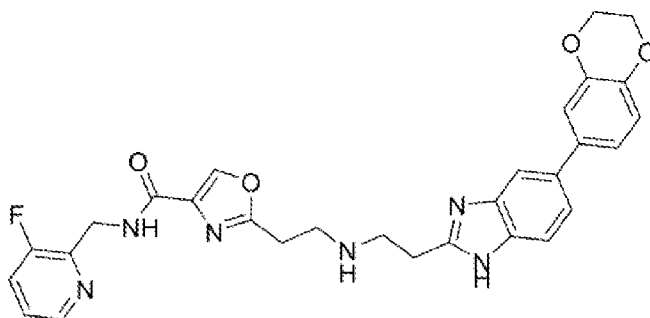


5 Se añadió 2-(5-(3-(oxazol-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,33 mmol) y N-((3-
 metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (81 mg, 0,33 mmol) a una solución de NaOH (7 mg, 0,2 mmol) en
 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la
 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10
 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión
 reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el
 compuesto del título 87 (54 mg, 0,1 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz,
 DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,7-7,55 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 3H), 4,6
 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 552 [M+H]⁺.

66. Compuesto de ejemplo n.º 88:

15

2-(2-((2-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)-N-((3-fluoropiridin-2-
 il)metil)oxazol-4-carboxamida



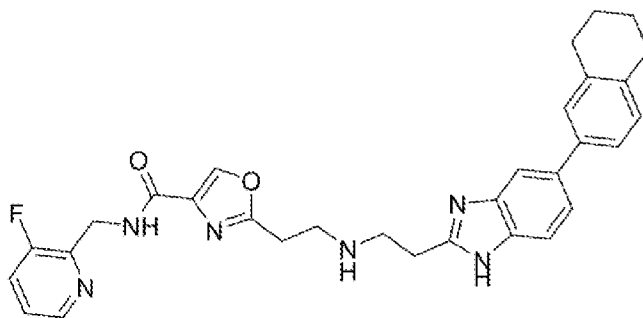
20

Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina
 (Chemspace) (100 mg, 0,27 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (67 mg, 0,27 mmol) a
 una solución de NaOH (27 mg, 0,68 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación
 durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando
 25 HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre
 sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna
 ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 88 (10 mg, 0,02 mmol, 7 %) en forma de un sólido de
 color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,45-7,3 (m,
 3H), 7,1 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,3 (s, 4H), 3,0 (m, 8H), 2,7 (m, 4H), 1,7 (m, 4H) ppm. UHPLC/MS (ESI):
 30 [*m/z*]: 543 [M+H]⁺.

67. Compuesto de ejemplo n.º 89:

35

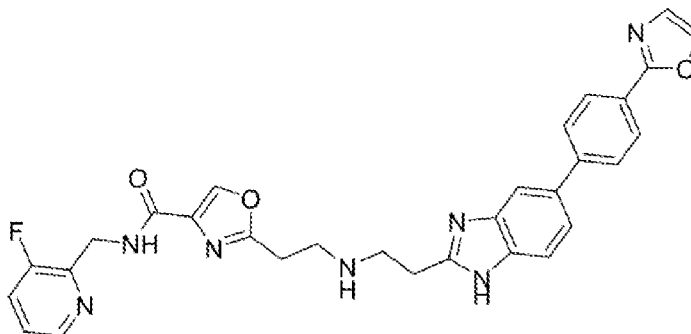
N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-
 4-carboxamida



5 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,27 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (68 mg, 0,27 mmol) a una solución de NaOH (27 mg, 0,69 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 89 (30 mg, 0,06 mmol, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,1 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H), 2,7 (m, 4H), 1,7 (m, 4H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 539 [M+H]⁺.

68. Compuesto de ejemplo n.º 90:

15 N-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-(2-((2-(5-(4-(oxazol-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)etil)oxazol-4-carboxamida

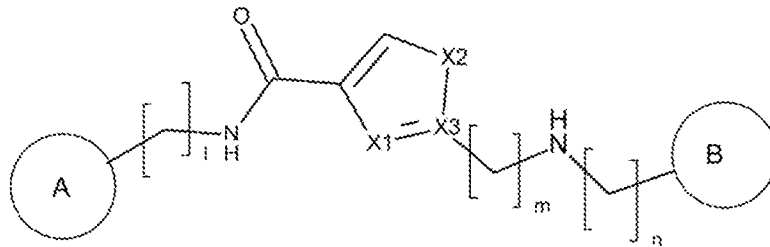


20 Se añadió diclorhidrato de 2-(5-(4-(oxazol-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-amina (Chemspace) (100 mg, 0,29 mmol) y N-((3-metoxipiridin-2-il)metil)-2-viniloxazol-4-carboxamida (73 mg, 0,29 mmol) a una solución de NaOH (29 mg, 0,73 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla resultante se calentó a 80 °C con agitación durante 72 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 usando HCl 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener el compuesto del título 90 (30 mg, 0,05 mmol, 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,0 (m, 8H) ppm. UHPLC/MS (ESI): [*m/z*]: 552 [M+H]⁺.

30

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de acuerdo con la fórmula (I)



5

(I)

en donde

10 I es un número entero de 1 o 2;
m y n son independientemente un número entero de 1, 2 o 3;

X¹ es N, S u O;

X² es N, S, O o CR⁴;

15 X³ es C o N;

con la condición de que uno de X¹ y X² sea N

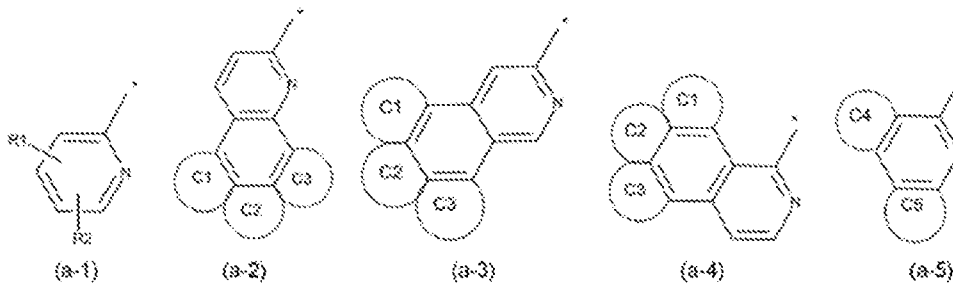
y si X³ es N, entonces X² es CR⁴;

y en donde

20 R⁴ representa

- H,
- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- 25 - haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, o

A representa uno de los siguientes grupos (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5)



30

en donde * indica la posición de unión;

R¹ y R² representan independientemente

35

- H,
- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- 40 - alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

40

en las fórmulas (a-2), (a-3) y (a-4) uno de C1, C2 y C3 está presente y en la fórmula (a-5) tanto C4 como C5 están presentes, y

45

C1, C2, C3, C4 y C5 representan independientemente

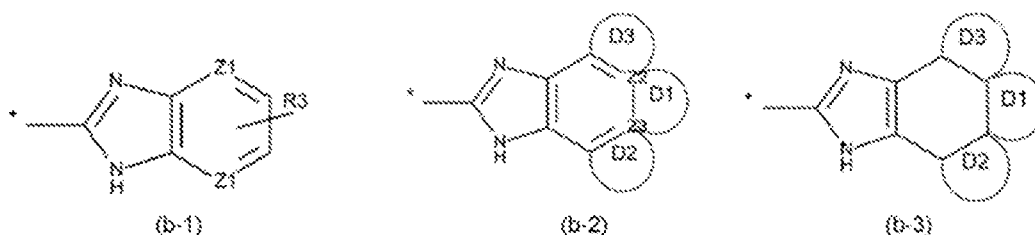
- un anillo arilo de 6 miembros fusionado,
- un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado,

- un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado,
- un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros fusionado; y

5 en donde los grupos (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5) llevan 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre

- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- 10 - alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

B representa uno de los siguientes grupos (b-1), (b-2) y (b-3)



15 en donde * indica la posición de unión;

R³ representa

- 20 - H,
- arilo de 6 miembros no sustituido o sustituido,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido,
- heteroarilo bicyclico no sustituido o sustituido,
- 25 - cicloalquilo de 5 o 6 miembros,
- heterociclilo de 5 o 6 miembros,
- heterociclilalquilo de 5 o 6 miembros,
- arilalquilo de 6 miembros,
- arilalquinilo de 6 miembros no sustituido o sustituido
- heteroarilalquinilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, o
- 30 - un grupo fenilo, que forma un anillo bicyclico fusionado con un grupo cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

Z¹ representa N o C,
con la condición de que no más de un Z¹ represente N;

35 en las fórmulas (b-2) y (b-3) uno de D1, D2 y D3 está presente y representa

- un anillo arilo de 6 miembros fusionado,
- un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado,
- un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado,
- 40 - un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros fusionado; y

en donde los grupos (b-2) y (b-3) llevan 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre

- 45 - halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

50 Z² y Z³ representan N o C,
con la condición de que Z² pueda representar N cuando D2 está presente y Z³ pueda representar N cuando D3 está presente;

y en donde los compuestos (I) se caracterizan por que al menos uno de los grupos A y B contiene al menos 3 anillos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R³ representa

- H,
- arilo de 6 miembros no sustituido o sustituido,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido,
- heteroarilo bicíclico no sustituido o sustituido,
- cicloalquilo de 5 o 6 miembros,
- heterociclilo de 5 o 6 miembros,
- heterocicliilalquilo de 5 o 6 miembros,
- arilalquinilo de 6 miembros.

3. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2,

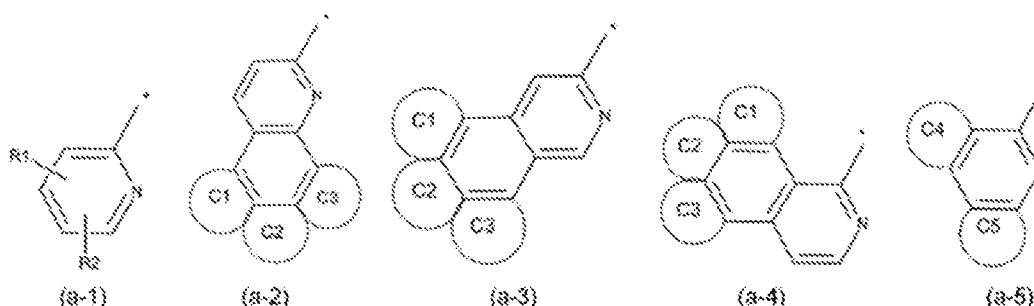
en donde

l es un número entero de 1 o 2;
m y n son independientemente un número entero de 1, 2 o 3;

X¹ es N, S u O;
X² es N, S, O o CR⁴;
X³ es C o N;
con la condición de que uno de X¹ y X² sea N
y si X³ es N, entonces X² es CR⁴;
y en donde

R⁴ representa H;

A representa uno de los siguientes grupos (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5)



en donde * indica la posición de unión;

R¹ y R² representan independientemente

- hidrógeno,
- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

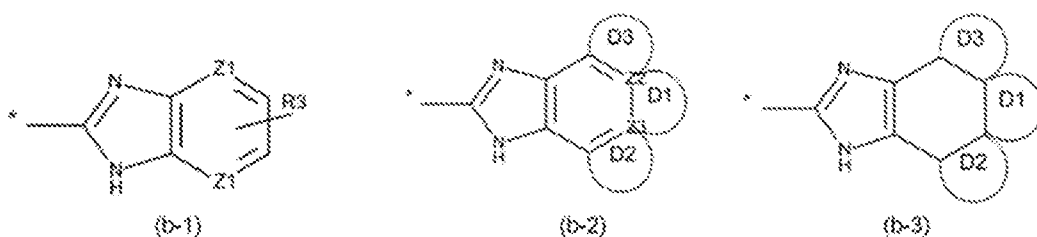
en las fórmulas (a-2), (a-3) y (a-4) uno de C1, C2 y C3 está presente y en la fórmula (a-5) tanto C4 como C5 están presentes, y

C1, C2, C3, C4 y C5 representan un anillo fenilo fusionado; y

en donde los grupos (a-2), (a-3), (a-4) y (a-5) llevan 0 o 1 sustituyente, que se selecciona entre

- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

B representa uno de los siguientes grupos (b-1), (b-2) y (b-3)



en donde * indica la posición de unión;

5 R³ representa

- H,
- fenilo no sustituido o sustituido,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido,
- 10 - heteroarilo bicíclico no sustituido o sustituido,
- heterociclilo de 6 miembros,
- heterocicilalquilo de 6 miembros,
- fenilalquilo,
- feniletinilo no sustituido o sustituido o heteroariletinilo de 6 miembros no sustituido o sustituido, o
- 15 - un grupo fenilo, que forma un anillo bicíclico fusionado con un grupo cicloalquilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

Z¹ representa N o C,
con la condición de que no más de un Z¹ represente N;

20 en las fórmulas (b-2) y (b-3) uno de D1, D2 y D3 está presente y representa

- un anillo fenilo fusionado,
- un anillo heteroarilo de 6 miembros fusionado,
- un anillo cicloalquilo de 6 miembros fusionado,
- 25 - un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros fusionado; y

en donde los grupos (b-2) y (b-3) llevan 0 o 1 sustituyente, que se selecciona entre

- halógeno,
- 30 - alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado;

Z² y Z³ representan N o C,
35 con la condición de que Z² pueda representar N cuando D2 está presente y Z³ pueda representar N cuando D3 está presente;

y en donde los compuestos (I) se caracterizan por que al menos uno de los grupos A y B contiene al menos 3 anillos;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40

4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R¹ y R² representan independientemente

- 45 - halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado; y

50 R³ representa

- H,
- fenilo no sustituido o sustituido,
- heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido,
- 55 - heteroarilo bicíclico no sustituido o sustituido,
- heterociclilo de 6 miembros,
- heterocicilalquilo de 6 miembros, y
- feniletinilo.

5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se caracterizan por que uno de los grupos A y B contiene 3 anillos; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 6. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

- el grupo A es un grupo (a-1); y/o
- el grupo A es un grupo (a-2), (a-3) o (a-5); y/o
- el grupo A es un grupo (a-5); y/o
- 10 - el grupo B es un grupo (b-1) o (b-2);

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 7. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde los posibles sustituyentes se seleccionan entre los siguientes grupos

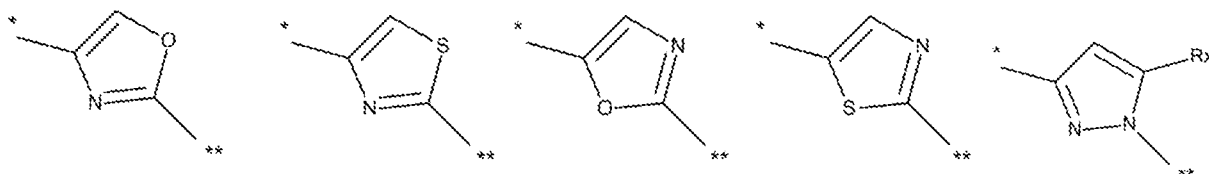
- sustituyentes de halógeno representan F, Cl y Br,
- sustituyentes de alquilo C₁-C₃ lineales o ramificados representan metilo y etilo,
- sustituyentes de haloalquilo C₁-C₃ lineales o ramificados representan trifluorometilo (CF₃),
- 20 - sustituyentes de alcoxi C₁-C₃ lineales o ramificados representan metoxi;
- sustituyentes de heteroarilo de 5 o 6 miembros representan oxazolilo,
- un sustituyente de alcoxialquil éter representa un grupo metoxietil éter,
- un sustituyente de dialquilaminocarbonilo representa dimetilaminocarbonilo,

25 preferentemente los posibles sustituyentes se seleccionan entre los siguientes grupos

- los sustituyentes de halógeno representan F, Cl y Br,
- los sustituyentes de alquilo C₁-C₃ lineales o ramificados representan metilo,
- los sustituyentes de haloalquilo C₁-C₃ lineales o ramificados representan trifluorometilo (CF₃),
- 30 - los sustituyentes de alcoxi C₁-C₃ lineales o ramificados representan metoxi;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 8. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X¹, X² y X³ se seleccionan para formar uno de los siguientes grupos:



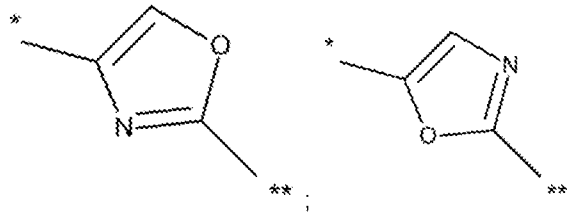
40 en donde * indica el sitio de unión al grupo aminocarbonilo y ** indica el sitio de unión al grupo -[(CH₂)_m-amino-[(CH₂)_n]-

y en donde

R⁴ representa

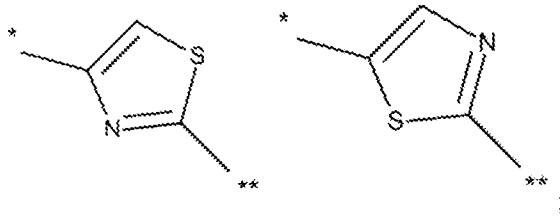
- 45 - H,
- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- haloalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o

50 en donde preferentemente X¹, X² y X³ se seleccionan para formar uno de los siguientes grupos:



o

5 en donde preferentemente X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan para formar uno de los siguientes grupos:

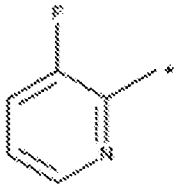


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

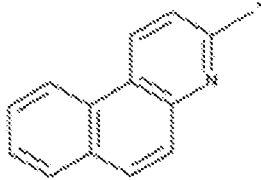
10

9. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde para el grupo A se selecciona entre los siguientes grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-5):

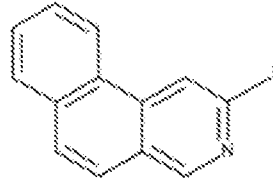
(a-1):



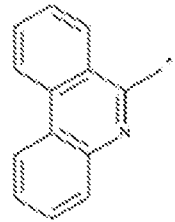
(a-2):



(a-3):



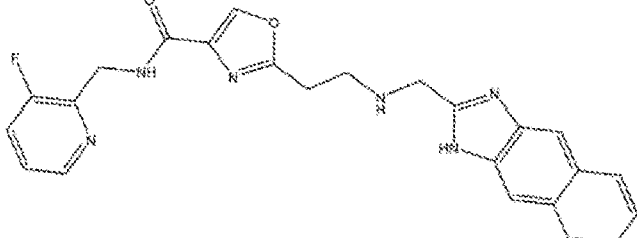
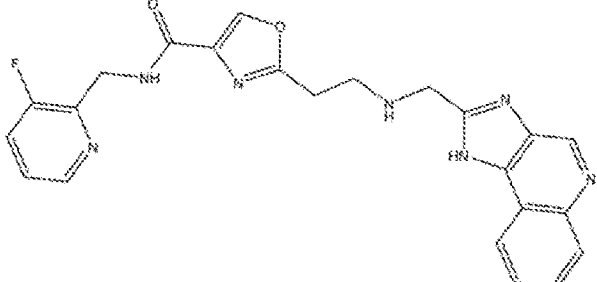
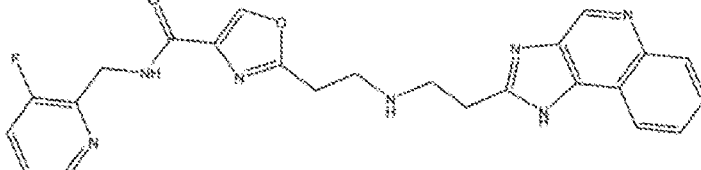
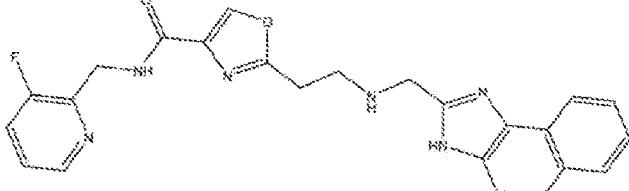
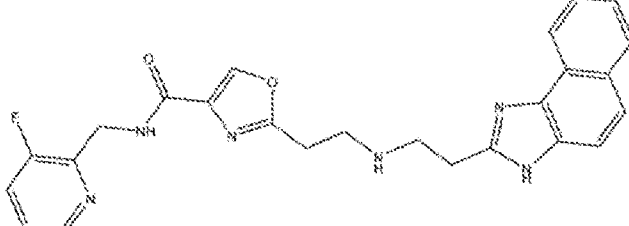
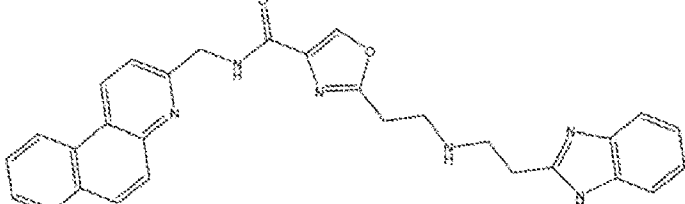
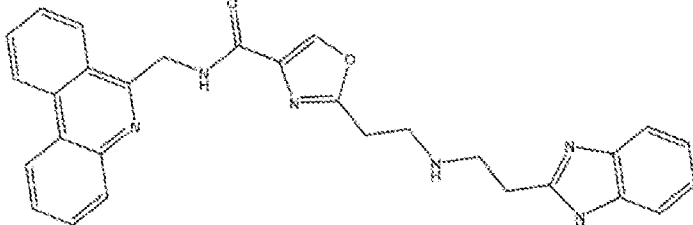
(a-5):



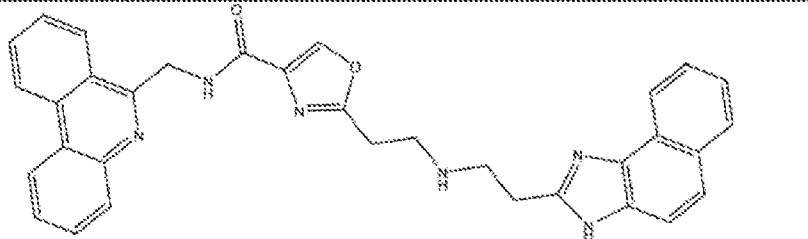
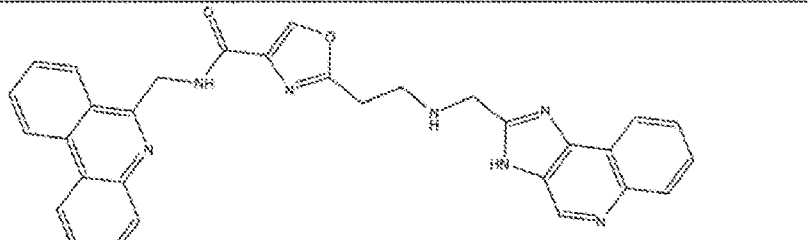
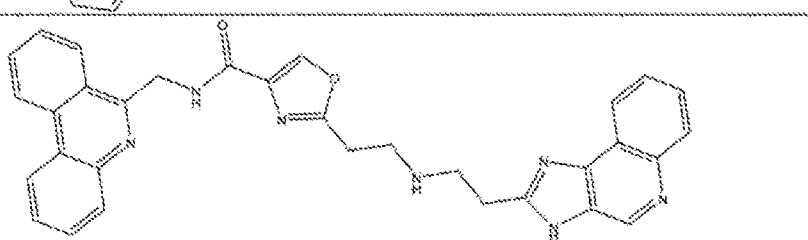
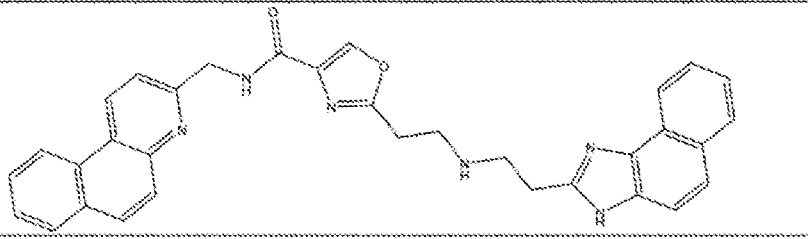
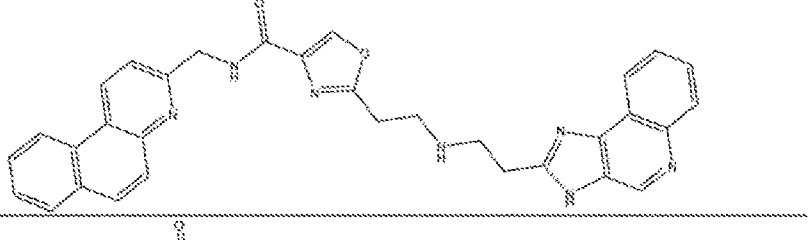
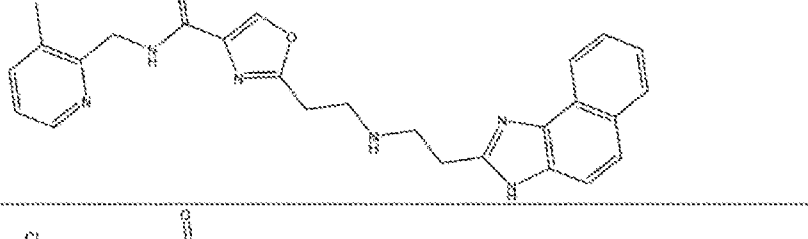
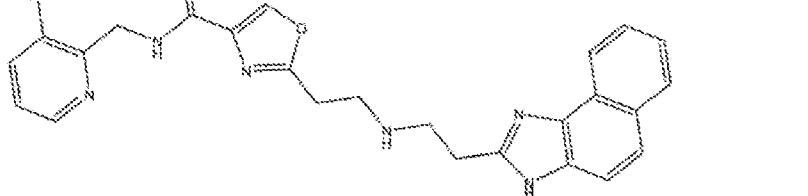
15

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

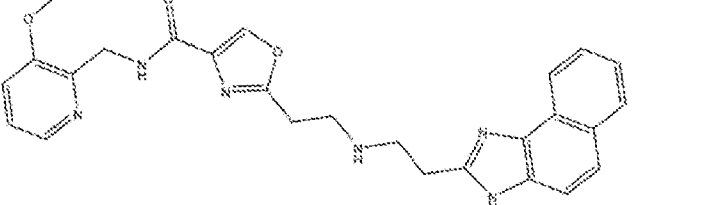
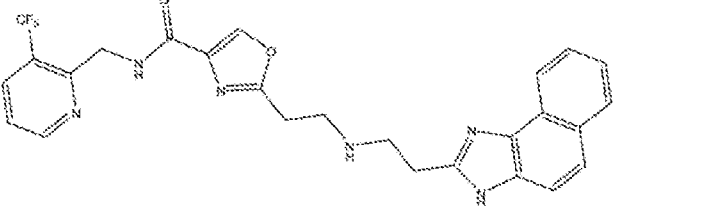
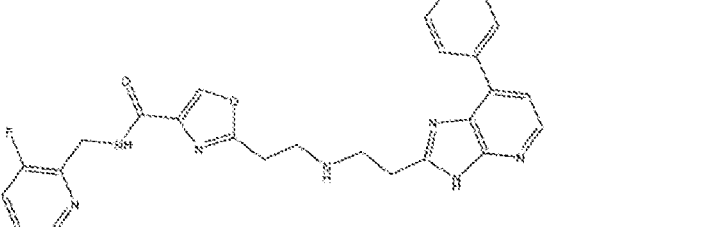
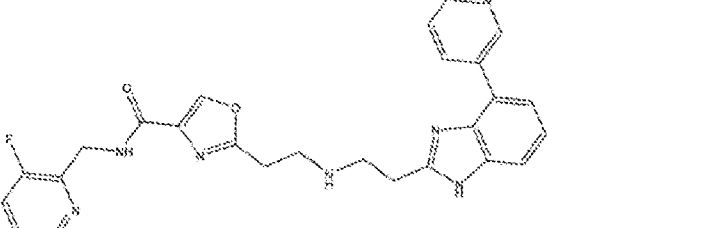
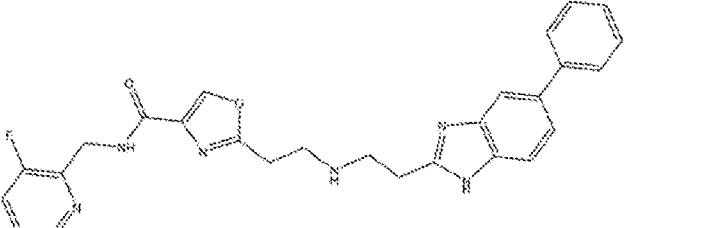
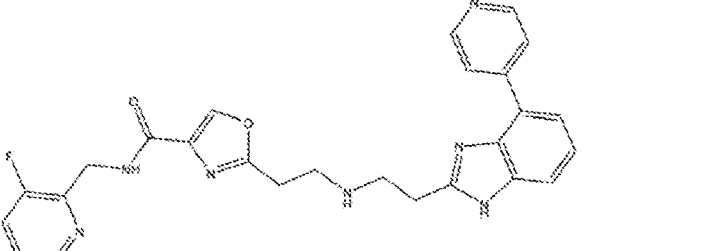
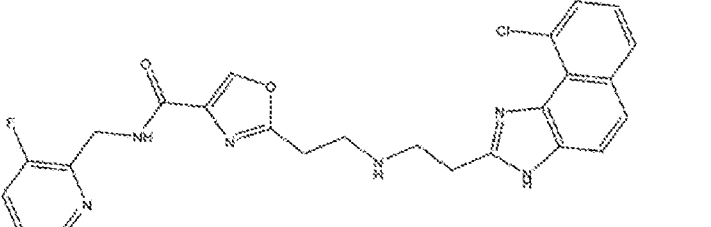
10. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se seleccionan entre

Nº	Estructura química
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

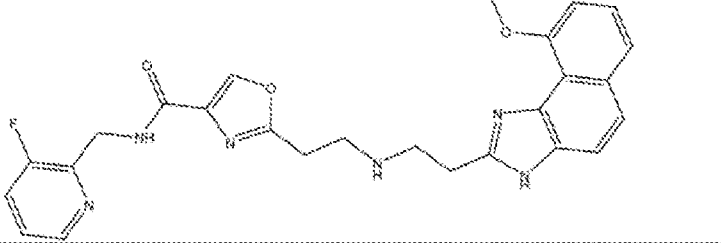
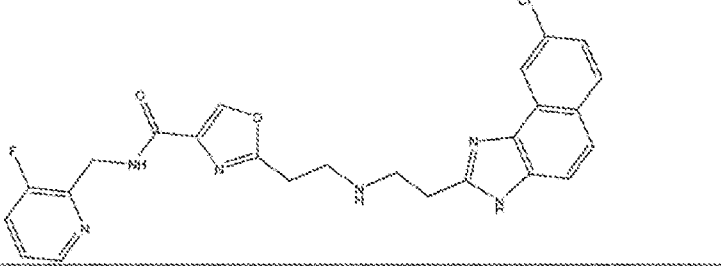
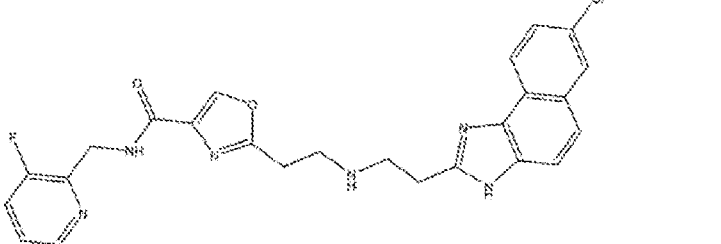
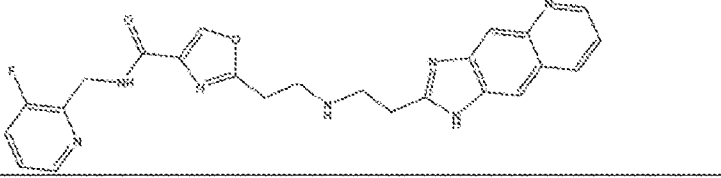
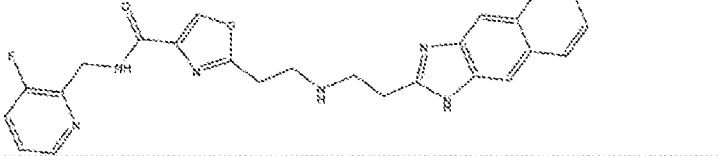
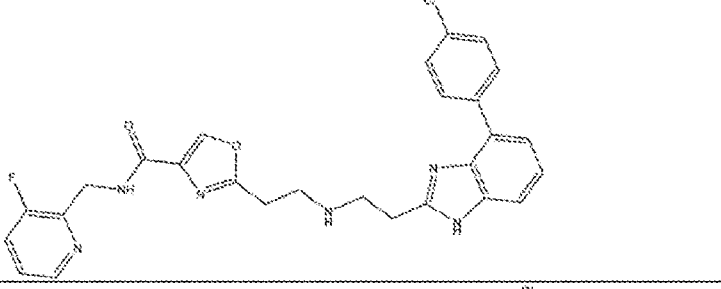
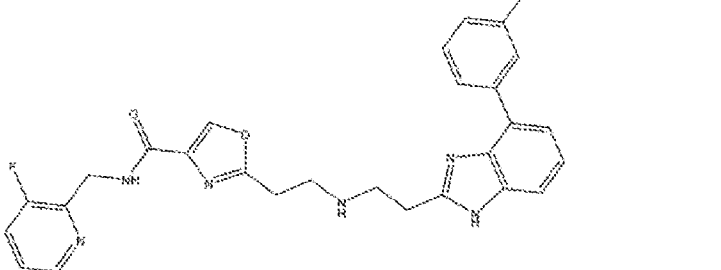
(continuación)

N.º	Estructura química
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

(continuación)

N.º	Estructura química
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

(continuación)

N.º	Estructura química
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

(continuación)

N.º	Estructura química
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

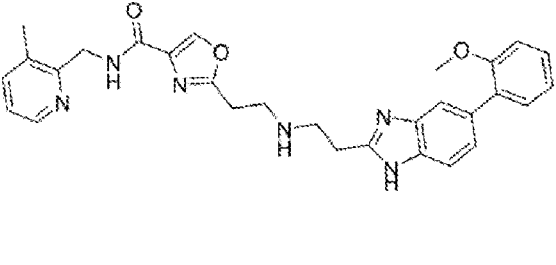
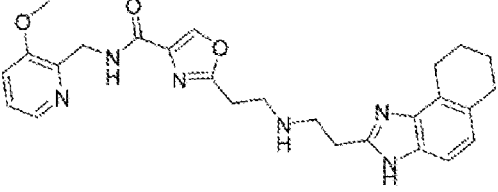
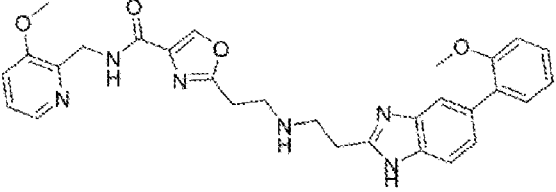
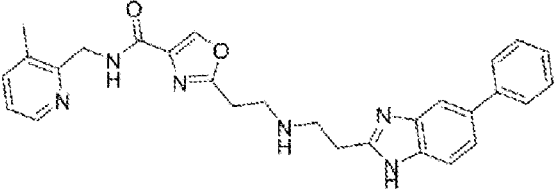
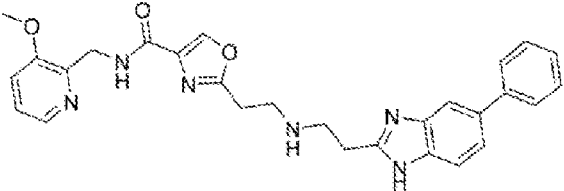
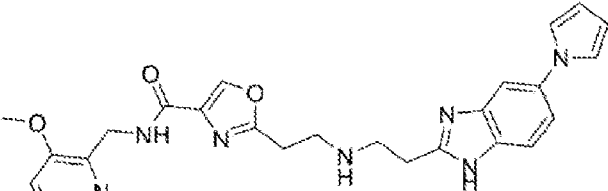
(continuación)

N.º	Estructura química
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

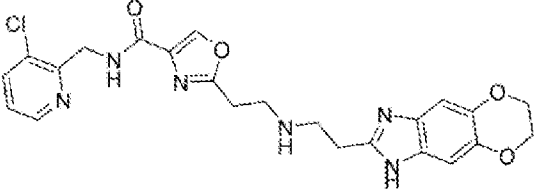
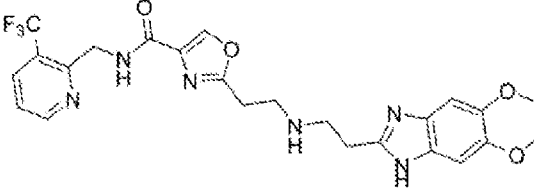
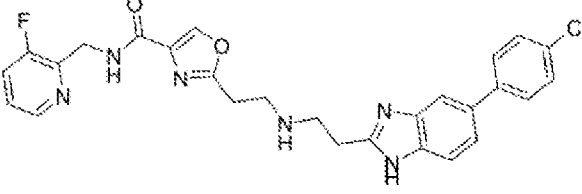
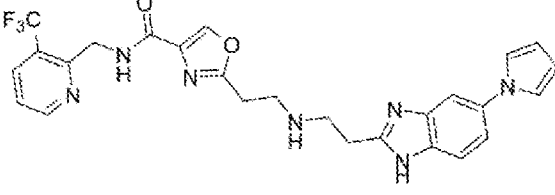
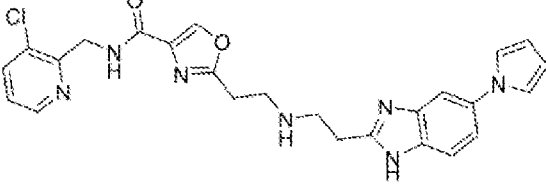
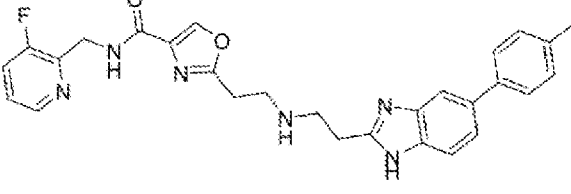
(continuación)

N.º	Estructura química
44	
45	
46	
47	
48	

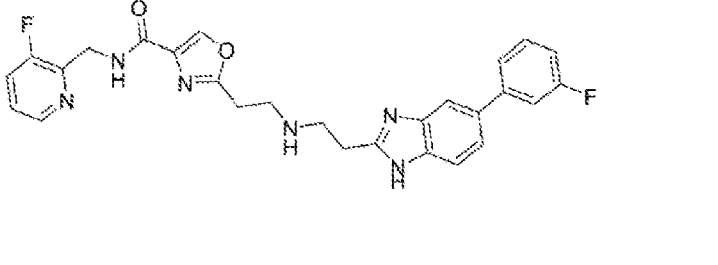
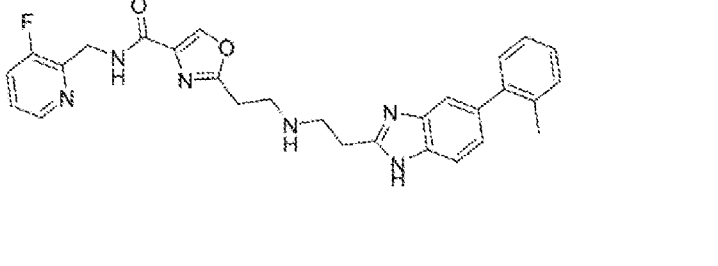
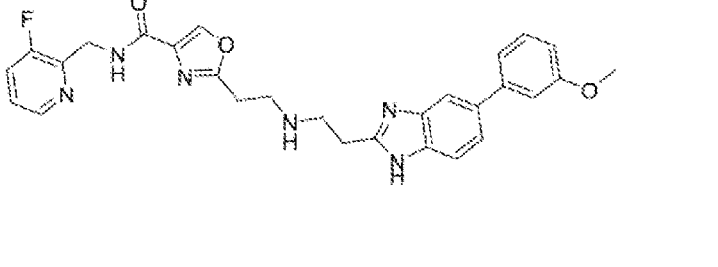
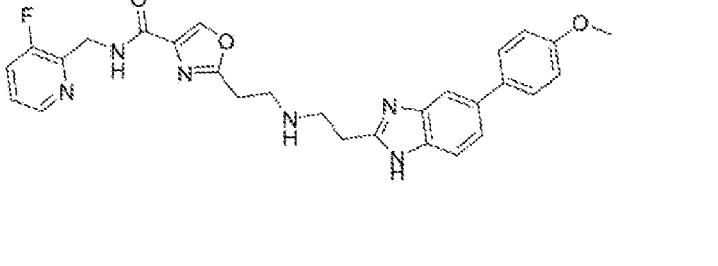
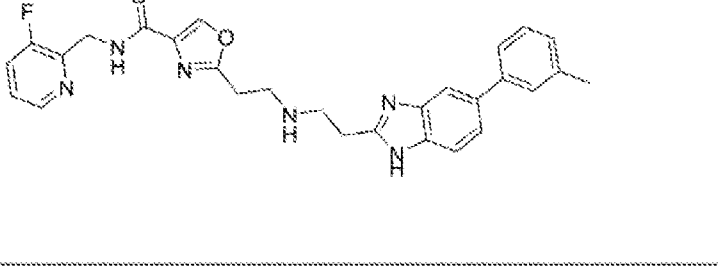
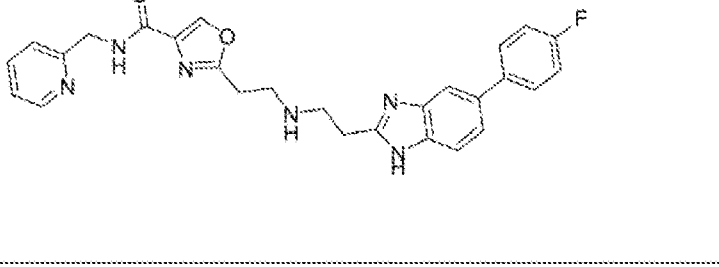
(continuación)

N.º	Estructura química
49	
50	
51	
52	
53	
54	

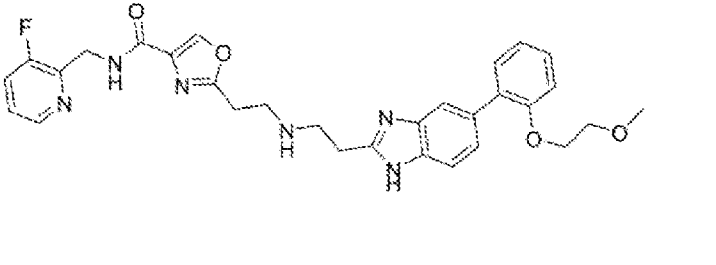
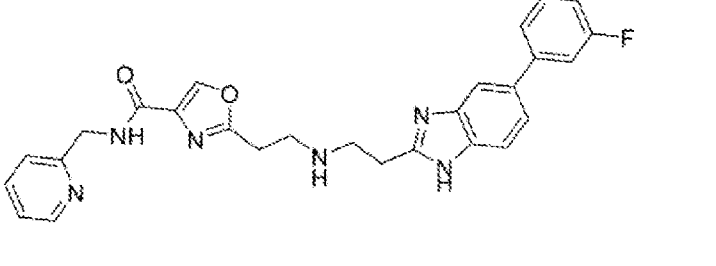
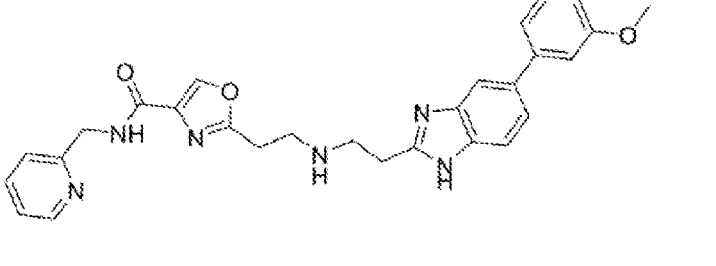
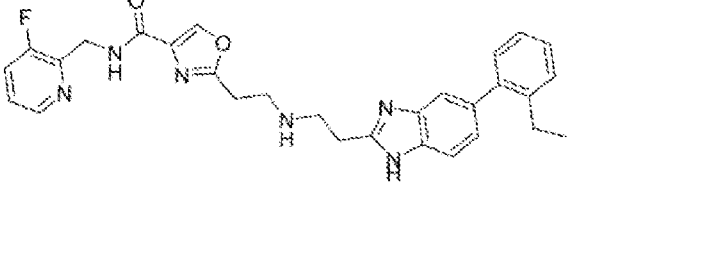
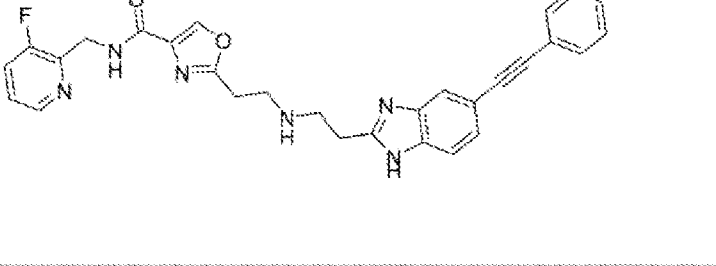
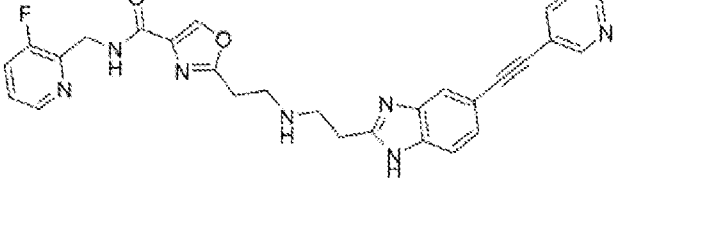
(continuación)

N.º	Estructura química
55	
56	
57	
58	
59	
60	

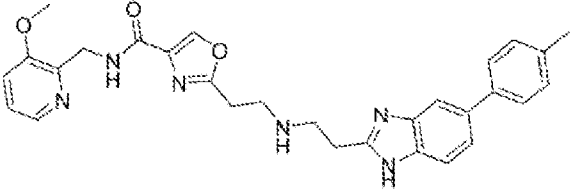
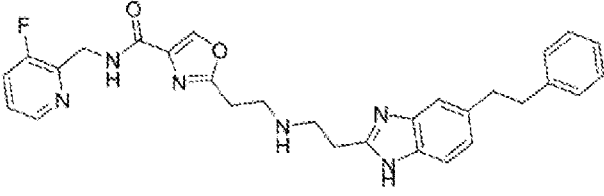
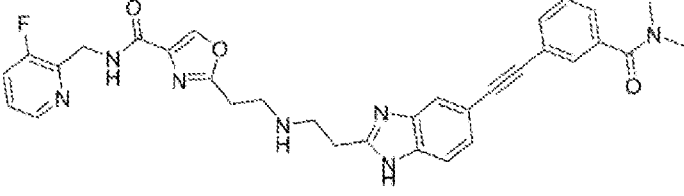
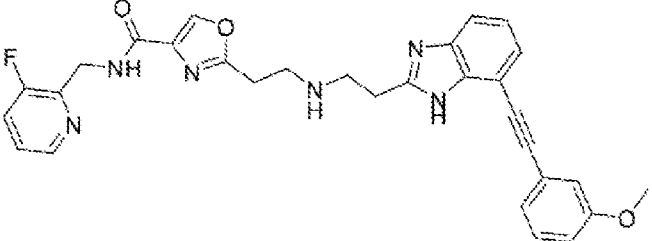
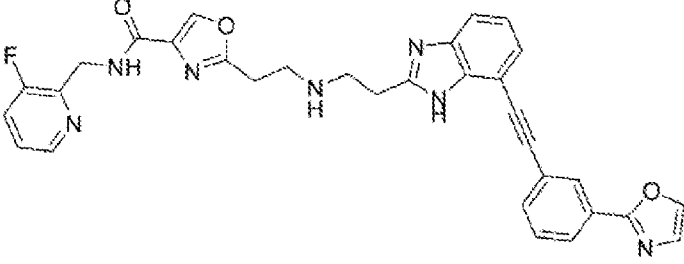
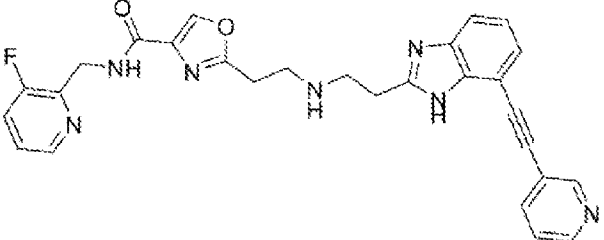
(continuación)

N.º	Estructura química
61	 <chem>Fc1ccncc1CN(C)C(=O)Nc1ccoc1CCN(C)CCN(C)CCc1c[nH]c2ccc(cc12)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
62	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2c[nH]c3ccc(cc23)CN(C)CCN(C)CCN(C)CC(=O)Nc1ccoc1CN(C)C2=CC=CC=C2F</chem>
63	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c[nH]c3ccc(cc23)CN(C)CCN(C)CCN(C)CC(=O)Nc1ccoc1CN(C)C2=CC=CC=C2F</chem>
64	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2c[nH]c3ccc(cc23)CN(C)CCN(C)CCN(C)CC(=O)Nc1ccoc1CN(C)C2=CC=CC=C2F</chem>
65	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2c[nH]c3ccc(cc23)CN(C)CCN(C)CCN(C)CC(=O)Nc1ccoc1CN(C)C2=CC=CC=C2F</chem>
66	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2c[nH]c3ccc(cc23)CN(C)CCN(C)CCN(C)CC(=O)Nc1ccoc1CN(C)C2=CC=CC=C2F</chem>

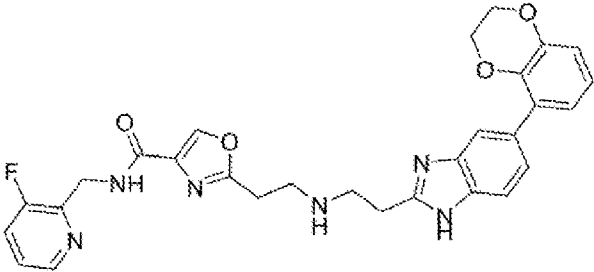
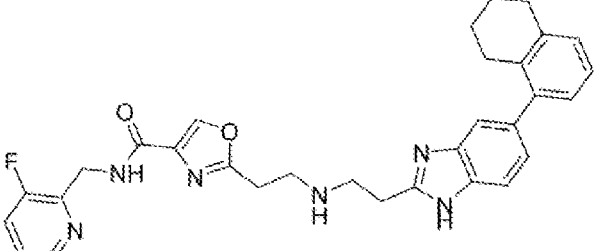
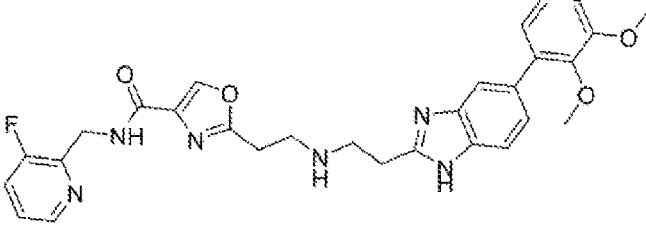
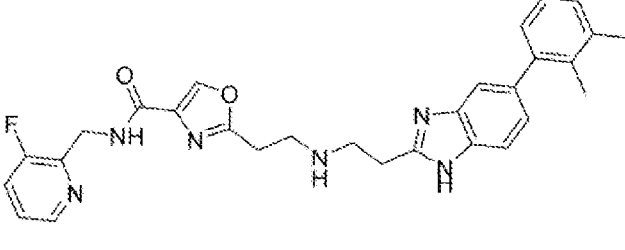
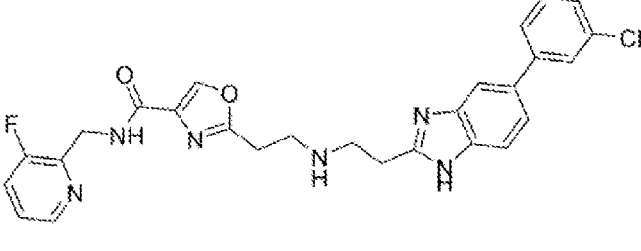
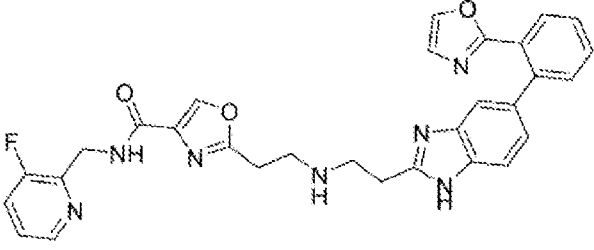
(continuación)

N.º	Estructura química
68	
69	
70	
71	
72	
73	

(continuación)

N.º	Estructura química
74	
75	
76	
78	
79	
80	

(continuación)

N.º	Estructura química
81	
82	
83	
84	
85	
86	

(continuación)

N.º	Estructura química
87	
88	
89	
90	

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

- 5 11. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el uso como medicamento.
12. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso como inhibidor de la ferroportina o para el uso en la inhibición del transporte de hierro mediado por ferroportina o para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro que conducen a un aumento de los niveles de hierro o a un aumento de la absorción de hierro, y/o a una sobrecarga de hierro.
- 10
13. Compuestos según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas o causadas por el aumento de los niveles de hierro, aumento de la absorción de hierro o sobrecarga de hierro, seleccionadas entre talasemia, incluyendo alfa-talasemia, beta-talasemia y delta-talasemia, hemoglobinopatía, enfermedad de hemoglobina E, enfermedad de hemoglobina H, hemocromatosis, anemia hemolítica, incluyendo en particular anemia de células falciformes o anemia diseritropoyética congénita y/o enfermedades asociadas a eritropoyesis ineficaz, tales como los síndromes mielodisplásicos (SMD,
- 15

ES 3 025 151 T3

- mielodisplasia), anemia diseritropoyética congénita y neoplasias mieloproliferativas, tales como la policitemia vera; y/o
- enfermedades causadas por niveles reducidos de hepcidina; y/o
- 5 - infecciones causadas por microorganismos patógenos, tales como la bacteria *Vibrio vulnificus*, en una terapia adjunta al limitar la cantidad de hierro disponible a dichos microorganismos patógenos; y/o
- enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson al limitar el depósito o el aumento de hierro en los tejidos o las células; y/o
- 10 - formación de radicales, especies reactivas de oxígeno (ERO) y estrés oxidativo; y/o
- daño cardíaco, hepático y endocrino causado por sobrecarga de hierro; y/o
- 15 - inflamación provocada por exceso de hierro.
14. Un medicamento que contiene uno o más de los compuestos según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que puede contener además
- 20 - uno o más portadores y/o auxiliares farmacéuticos y/o
- disolventes, y/o
- 25 - al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, que se selecciona preferentemente entre compuestos activos para la profilaxis y el tratamiento de la sobrecarga de hierro, talasemia o hemocromatosis, compuestos activos para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, y los síntomas asociados, y compuestos quelantes de hierro; y en donde dicho medicamento está preferentemente en forma de una formulación para administración oral o parenteral.
- 30 15. Compuestos según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el uso en politerapia, que comprende la coadministración de los compuestos según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores con al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional, en donde
- 35 dicha coadministración de la terapia de combinación puede llevarse a cabo en una terapia de combinación de dosis fija mediante la coadministración de los compuestos según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores con al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional en una formulación de dosis fija; o
- 40 dicha coadministración de la terapia de combinación se puede llevar a cabo en una terapia de combinación de dosis libre mediante la coadministración de los compuestos según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y el al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional en dosis libres de los respectivos compuestos, ya sea por administración simultánea de los compuestos individuales o por uso secuencial de los compuestos individuales distribuidos en un período de tiempo; y
- 45 en donde el uno o varios otros compuestos farmacéuticamente activos son preferentemente compuestos activos para reducir la sobrecarga de hierro, que se seleccionan entre Tmprss6-ASO, quelantes de hierro, curcumina, SSP-004184, Deferitrina, deferasirox, deferoxamina y/o deferiprona; y/o compuestos farmacéuticamente activos que se seleccionan entre antioxidantes, tales como n-acetil cisteína; antidiabéticos, tales como los agonistas del receptor GLP-1; antibióticos, tales como vancomicina (Van) o tobramicina; fármacos para el tratamiento de la malaria; agentes anticancerosos; fármacos antifúngicos; fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, que comprenden agonistas de dopamina tales como Levodopa; fármacos antivíricos, tales como interferón- α o ribavirina; inmunosupresores, tales como ciclosporina A o derivados de ciclosporina A; suplementos de hierro; suplementos vitamínicos; estimuladores de la producción de glóbulos rojos; biología antiinflamatorias; antitrombóticos; estatinas; vasopresores; y compuestos inotrópicos.
- 50