

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 996 891**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01) **G01N 33/48** (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 263/34 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2018** **PCT/CA2018/000206**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019** **WO19084662**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2018** **E 18873309 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 3704111**

54 Título: **Inhibidores de la actividad mitocondrial heterocíclica y usos de los mismos**

30 Prioridad:

03.11.2017 US 201762581239 P
16.02.2018 CA 2995617

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.02.2025

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL (100.00%)
2900 Boulevard Edouard-Montpetit
Montreal, QC H3T 1J4, CA

72 Inventor/es:

GAREAU, YVES;
GINGRAS, STÉPHANE;
CHANTIGNY, YVES;
YANG, GAOQIANG;
SAUVAGEAU, GUY;
BACCELLI, IRÈNE y
MARINIER, ANNE

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 996 891 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 actividad mitocondrial heterocíclica y usos de los mismos

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica la prioridad en virtud de las leyes y reglamentos aplicables a la solicitud n.º US-62/581.239 presentada el 3 de noviembre de 2017 y a la solicitud canadiense n.º 2.980.431 presentada el 16 de febrero de 2018.

10 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere en general a la inhibición de la actividad mitocondrial, por ejemplo, para el tratamiento de cánceres tales como la leucemia mieloide aguda (LMA) y, más específicamente, de los subtipos de LMA normalmente asociados a un mal pronóstico.

15 **Antecedentes**

La evidencia acumulada sugiere que la bioenergética, la biosíntesis y la señalización mitocondriales están involucradas en la tumorigénesis. Por ejemplo, se ha demostrado que los fármacos antidiabéticos metformina y fenformina, que inhiben el complejo ETC mitocondrial I, inhiben el crecimiento tumoral en varios tipos de cáncer, incluidos los cánceres de pulmón, el linfoma, y el de mama. En las células del cáncer de mama, la metformina y la fenformina reducen la producción intermedia del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA, por sus siglas en inglés) mediante la inhibición del complejo I (Janzer A, y col. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111:10574-10579). Las mitocondrias producen especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) como un subproducto natural de la actividad de la cadena de transporte de electrones (ETC, por sus siglas en inglés). Algunos fármacos contra el cáncer son generadores de ROS, inductores del estrés oxidativo e iniciadores de la apoptosis en las células. Las ROS, que incluyen radicales libres como el superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo ($HO^{\cdot}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), a menudo se generan tras la inhibición del ETC mitocondrial (Li y col., 2003). J. Biol. Chem. 278, 8516-8525; Muller y col., 2004. J. Biol. Chem. 279, 49064-49073), y conduce a la muerte de las células tumorales, al menos en parte a través de la muerte celular inducida por la autofagia (Chen y col., Journal of Cell Science 2007 120: 4155-4166). Por lo tanto, centrarse en la actividad y el metabolismo mitocondriales, en particular para aumentar los niveles de ROS en las células tumorales, constituye un enfoque prometedor para la terapia del cáncer.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una forma de cáncer particularmente letal, y la mayoría de los pacientes mueren a los dos años del diagnóstico. Es una de las principales causas de muerte entre los adultos jóvenes. La LMA es un conjunto de neoplasias con una fisiopatología, genética y pronóstico heterogéneos. Basándose principalmente en la citogenética y el análisis molecular, los pacientes con LMA se clasifican actualmente en grupos o subconjuntos de LMA con un pronóstico marcadamente diferente. Aproximadamente el 45 % de todos los pacientes con LMA se clasifican actualmente en distintos grupos con un pronóstico variable basado en la presencia o ausencia de anomalías citogenéticas recurrentes específicas.

La acción dirigida a las tirosinas quinasas del receptor FLT3 con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del FLT3 ha mostrado resultados alentadores en el tratamiento de la LMA mutada por el FLT3 (generalmente asociada a un mal pronóstico clínico), pero en la mayoría de los pacientes, las respuestas son incompletas y no sostenidas. Además, la inducción de la resistencia adquirida a los TKI se ha convertido en un problema clínico.

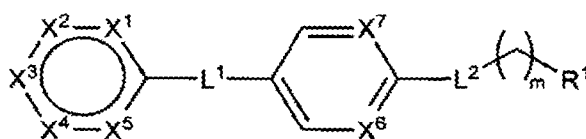
Además, los inhibidores de otras quinasas activadas patológicamente en la LMA, como la c-Kit y la JAK2, solo han logrado respuestas raras en la médula ósea.

Existe la necesidad de identificar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de los cánceres, incluida la LMA, como la LMA asociada con un mal pronóstico.

Resumen

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Además, cualquier referencia a los métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción debe interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Según un aspecto, la presente tecnología se refiere generalmente a compuestos de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula I

en donde:

5 X¹ representa -N=, -CH=, o -O-;

X² representa -CH=, -C(R²)=, o un enlace covalente;

X³ representa -CH=, -C(R²)=, o un enlace covalente;

10

X⁴ representa -O-, -C(R³)=, -N=, o -S-;

X⁵ representa un enlace covalente, -C(R³)=, o -O-;

15 siempre que uno de X² y X³ sea -C(R²)= y el otro de X² y X³ sea -CH= o un enlace covalente, y siempre que como máximo solo uno de X², X³, y X⁵ represente un enlace covalente;

R² representa arilC(R³)=C(H)-, heteroarilC(R³)=C(H)-, arilN(R³)C(O)-, heteroarilN(R³)C(O)-, arilciclopropilo-, heteroarilciclopropilo-, R³OC(O)C(H)=C(H)-, R³OC(O)-, arilo-C≡C-, heteroarilo-C≡C-, arilo-, heteroarilo-, arilo-CH(R³)-CH(R³)-, o heteroarilo-CH(R³)-CH(R³)-, en donde: el grupo arilo y el grupo heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R⁴, que son iguales o diferentes;

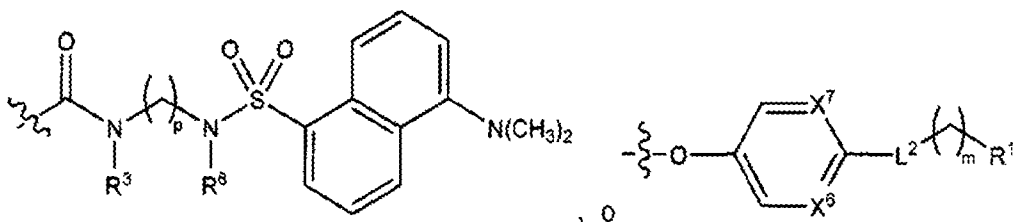
20

R³ representa independientemente en cada ocurrencia -H-, -alquilo C₁-C₅-, -alquenilo C₂-C₅-, -alquinilo C₂-C₅-, -fluoroalquilo C₁-C₄-, o -cicloalquilo C₃-C₇-, estando el alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con -OR⁶-, -N(R⁶)₂-, -C(O)OR⁶-, -CN o -C(O)N(R⁶)₂;

25

R⁴ representa independientemente en cada ocurrencia -F-, -Cl-, -Br-, -I-, -SR³-, -SOR⁵-, -S(O)₂R⁵-, -S(O)₂N(R³)₂-, triazolilo-, -CN-, -C(O)OR³-, -C(O)R³-, -NO₂-, -C(O)N(R³)₂-, -OR³-, -C(R³)₂OH-, -N(R³)₂-, -N(R³)C(O)R³-, -N(R³)C(O)OR⁵-, -OC(O)N(R³)₂-, -N₃-, -R₃-,

30



R⁵ representa independientemente en cada ocurrencia -H-, -alquilo C₁-C₅-, -alquenilo C₂-C₅-, -alquinilo C₂-C₅-, -fluoroalquilo C₁-C₄-, o -cicloalquilo C₃-C₇-, estando el alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con -OR⁶-, -N(R⁶)₂-, -C(O)OR⁶-, -CN o -C(O)N(R⁶)₂;

35

R⁶ representa independientemente -H-, -alquilo C₁-C₅-, -alquenilo C₂-C₅-, -alquinilo C₂-C₅-, -fluoroalquilo C₁-C₄-, o -cicloalquilo C₃-C₇;

40 L¹ representa -CHR³-O-, -CH₂-NH-, -C(O)NH-, -C(O)-CHR⁶-, -CR⁶=CR⁶-, -CH₂-S-, -CH₂-, o -CH₂-O-CH₂-;

X⁶ y X⁷ representan independientemente -CR³=, o -N=;

45 L² representa un enlace covalente, -C(O)-, -C(R³)(OH)-, -O-, -S-, -CHR³-, -CH(R³)-S-, o -CH(R³)-O-;

m independientemente en cada ocurrencia representa un número entero de 1 a 4;

p representa un número entero de 1 a 6; y

50 R¹ representa heteroarilo, arilo, -N₃-, -OH-, -OC(O)N(R⁷)₂-, -C(O)N(R⁷)₂-, -N(R⁷)₂-, -N(R⁷)C(O)R⁷-, -N(R⁷)C(O)OR⁸-, -N(R⁷)C(O)-L³-OR⁷-, o -N(R⁷)C(O)-L³-OC(O)N(R⁷)₂-, estando el heteroarilo y el arilo opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes, en donde:

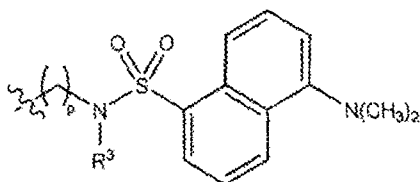
L³ representa -alquileo C₁-C₅, alquileo C₂-C₅, alquileo C₂-C₅ o fluoroalquileo C₁-C₄, estando el alquileo, alquileo. y alquileo opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

R⁷ representa independientemente -H, -alquilo C₁-C₅, -alquileo C₂-C₅, -alquileo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇; estando el alquilo, alquileo, alquileo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes,

o cuando dos grupos R⁷ están unidos a un mismo átomo de nitrógeno, los dos grupos R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, comprendiendo el heterocicloalquilo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre -O-, -N(R³)-, -S-, -S(O)- y -SO₂-, estando el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

R⁸ representa independientemente -H, -alquilo C₁-C₅, -alquileo C₂-C₅, -alquileo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇; estando el alquilo, alquileo, alquileo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes; y

R⁹ representa independientemente -alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-OR¹¹, -cicloalquilo C₃-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆-OR¹¹, -alquilo C₁-C₆-OC(O)R¹¹, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)OR¹¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)C(O)R¹¹, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)C(O)-L⁴-N(R¹¹)-C(O)R¹¹, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)S(O)₂-L⁴-N(R¹¹)-C(O)OR¹⁰, -Si(alquilo C₁-C₅)₃, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, fenilo sustituido opcionalmente con R⁴, bencilo sustituido opcionalmente con R⁴, piridinilo sustituido opcionalmente con R⁴, o



en donde:

L⁴ representa alquileo C₁-C₅, alquileo C₂-C₅, alquileo C₂-C₅, o fluoroalquileo C₁-C₄; y

R¹⁰ representa independientemente -H, -alquilo C₁-C₅, -alquileo C₂-C₅, -alquileo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇, estando el alquilo, alquileo, alquileo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C(O)OR⁶, -CN o -C(O)N(R⁶)₂;

R¹¹ representa independientemente -H, -alquilo C₁-C₅, -alquileo C₂-C₅, -alquileo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇, estando el alquilo, alquileo, alquileo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C(O)OR⁶, -CN o -C(O)N(R⁶)₂, o

cuando dos grupos R¹¹ están unidos a un mismo átomo de nitrógeno, los dos grupos R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, comprendiendo el heterocicloalquilo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre -O-, -N(R³)-, -S-, -S(O)- y -SO₂-

Según una realización, en los compuestos de la Fórmula I, los grupos R⁵, R⁸ y R¹⁰ son cada uno distintos de -H. Otras realizaciones de los compuestos, tomadas solas o en combinación, son las que se definen a continuación en la presente memoria.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere al uso de un compuesto tal como se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en un sujeto. Contrariamente, la solicitud se refiere a un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente memoria para usar en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA). Alternativamente, esta solicitud se refiere al uso de un compuesto tal como se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en un sujeto. En un aspecto adicional, la solicitud se refiere a un método para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA), comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto tal como se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, el sujeto es un sujeto pediátrico. Alternativamente, el sujeto es un sujeto adulto.

En una realización, la LMA es una LMA de mal pronóstico. En otra realización, la LMA comprende al menos una de las siguientes características: (a) un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red homeobox (HOX); (b) un

alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la Tabla 1; (c) bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la Tabla 2; (d) uno o más de los siguientes factores de riesgo citogenético o molecular: riesgo citogenético intermedio, cariotipo normal (NK), NPM1 mutado, CEBPA mutado, FLT3 mutado, genes de metilación del ADN mutado, RUNX1 mutado, WT1 mutado, SRSF2 mutado, riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal ((abnK) interno), trisomía 8 (+8) y anormal chr(517); y (e) una frecuencia de células madre leucémicas (LSC, por sus siglas en inglés) de al menos aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales. Por ejemplo, la LMA comprende un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX, p. ej., los uno o más genes de la red HOX que son HOXB1, HOXB2, HOXB3, HOXB5, HOXB6, HOXB7, HOXB9, HOXB-AS3, HOXA1, HOXA2, HOXA3, HOXA4, HOXA5, HOXA6, HOXA7, HOXA9, HOXA10, HOXA10-AS, HOXA11, HOXA11-AS, MEIS1 y/o PBX3. Por ejemplo, los uno o más genes de la red HOX son HOXA9 y/o HOXA10.

En otra realización, la LMA comprende un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 1 a continuación en la presente memoria. En una realización adicional, la LMA comprende un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 2. En aun otra realización, la LMA comprende uno o más de los factores de riesgo citogenético o molecular definidos en el punto (d) anterior, por ejemplo, la LMA es LMA de riesgo citogenético intermedio y/o NK-AML, y/o la LMA comprende al menos dos de dichos factores de riesgo citogenético o molecular, o al menos tres de dichos factores de riesgo citogenético o molecular.

En una realización adicional, la LMA comprende un NPM1 mutado, un FLT3 mutado y/o un gen de metilación del ADN mutado, p. ej., DNMT3A o IDH1. En otra realización, la LMA comprende un NPM1 mutado, un FLT3 mutado y un gen de metilación del ADN mutado, siendo preferiblemente el gen de metilación del ADN el DNMT3A. Por ejemplo, el FLT3 mutado es FLT3 con duplicación interna en tándem (FLT3-ITD).

En aun otra realización, la LMA comprende una frecuencia de LSC de al menos aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células en total, o una frecuencia de LSC de al menos aproximadamente 1 LSC por 5×10^5 células en total. En una realización adicional, la LMA comprende al menos dos de las características anteriores (a) a (e), o al menos tres de las características (a) a (e). En otra realización, la LMA es NK-LMA con NPM1 mutado.

Según otro aspecto, en el uso, el compuesto para usar o el método tal como se define en la presente memoria, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para determinar la probabilidad de que un sujeto que padece leucemia mieloide aguda (LMA) responda a un tratamiento con el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en la presente memoria, comprendiendo dicho método determinar si las células de LMA de dicho sujeto comprenden al menos una de las características definidas anteriormente, en donde la presencia de dicha al menos una de las siguientes características en dichas células de LMA es indicativa de que el sujeto tiene una alta probabilidad de responder a dicho tratamiento.

Los objetos y características adicionales del presente compuesto, composiciones, métodos y usos se harán más evidentes tras la lectura de la siguiente descripción no restrictiva de realizaciones ilustrativas, que no debe interpretarse como limitativa del alcance de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-D muestran la relación entre la expresión de los genes de la red HOX y el pronóstico de la LMA. **Figura 1A:** identificación de muestras de pacientes con una alta expresión constante de los miembros del gen de la red HOX (negro, parte superior derecha de cada gráfico) y con una expresión baja constante de los miembros del gen de la red HOX (gris, parte inferior izquierda de cada gráfico) en la cohorte pronóstica de LMA leucémica (263 pacientes con LMA) estudiada en la presente memoria, una cohorte de pacientes con LMA para la que hay suficiente información disponible para realizar estudios de supervivencia. Los valores entre paréntesis indican el rango de expresión de cada gen. **Figura 1B:** Supervivencia global de los pacientes con LMA que pertenecen a los subgrupos alta (línea inferior, $n = 100$) frente a los subgrupos bajos (línea superior, $n=27$) de la red HOX. **Figura 1C:** Identificación de una población de muestra con AML de HOXA9/HOXA10 alto. **Figura 1D:** Supervivencia global de los pacientes con LMA pertenecientes al grupo de HOXA9/HOXA10 alto (línea inferior, $n=131$) y al grupo de flujo de HOXA9/HOXA10 medio (línea superior, $n=132$). En la **figura 1B** y la **figura 1D**, los valores p se determinaron mediante una prueba de rango de registro. Abreviaturas: LMA: Leucemia mieloide aguda; HOX: Homeobox; MEIS1: MEIS Homeobox 1; RPKM: Lecturas por kilobase por millón de lecturas mapeadas; Estándar: desviación estándar.

Las figuras 2A-H muestran la caracterización de la respuesta farmacológica de las células de LMA con HOX alto. **Figura 2A:** Descripción general del flujo de trabajo de selección principal de 60 compuestos (**tabla 4**). Los genes HOXA9 y HOXA10 se usaron como genes representativos para la distinción entre muestras de pacientes con niveles HOX alto (gris oscuro, $n=131$) frente a muestras de pacientes con HOX -med/bajo (gris claro, $n=132$). **Figura 2B:** Resumen de los resultados del examen primario que llevó a la identificación del mubritinib como un fármaco candidato dirigido a las células de pacientes con leucemia mieloide aguda con HOX alto. La línea discontinua horizontal corresponde a $p=0,05$ y la línea discontinua vertical indica una diferencia de 2,5 veces en los valores de EC_{50} . **Figura 2C:** Las muestras de pacientes con LMA se incluyeron en la pantalla de validación, que comprende especímenes

HOX-alto (gris oscuro, arriba a la derecha) y HOX-med/bajo (gris claro). **Figura 2D:** Los valores diferenciales de EC_{50} en muestras de AML con HOX alto frente a HOX med/bajo medidos en la pantalla de validación. El valor p se determinó mediante la prueba de Mann-Whitney. **Figura 2E:** Las frecuencias de los valores EC_{50} de mubritinib medidos en 200 especímenes diferentes de LMA definen los grupos sensibles al mubritinib ($EC_{50} < 375$ nM, $n=100$) y resistentes al mubritinib ($EC_{50} \geq 375$ nM, $n=100$). Las células sanguíneas del cordón umbilical normales primitivas positivas CD34 fueron moderadamente sensibles al mubritinib ($EC_{50} > 375$ nM). **Figura 2F:** Supervivencia global diferencial de los pacientes pertenecientes a los grupos sensibles al mubritinib frente a los grupos resistentes al mubritinib. El valor p se determinó mediante una prueba de rango logarítmico.

Figura 2G: Perfiles transcriptómicos de especímenes sensibles al mubritinib frente a especímenes resistentes al mubritinib, que destacan una sobreexpresión de los genes de la red Hox. **Figura 2H:** Perfiles transcriptómicos de especímenes sensibles al mubritinib frente a especímenes resistentes al mubritinib, destacando los genes expresados de modo más diferencial (criterios: registro (cambio de veces) $> 0,8$ (=6 veces), $RPKM > 0,1$). Abreviaturas: LMA: Leucemia mieloide aguda; ANKRD18B: Dominio de repetición de anquirina 18B; SENDS: Dominio BEN que contiene 6; COL4A5: Colágeno tipo IV Alfa 5; FDR: Índice de falsos descubrimientos; HOX: Homeobox; KIRREL: Kin Of IRRE Like; LINO: Largo sin codificación; LSC: célula madre leucémica; MEIS1: MEIS Homeobox 1; MIR: MicroARN; MSLN: Mesotelina; NKX2.3: NK2 Homeobox 3; P13K: 3-quinasa fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato; PPBP: Proteína básica proplaquetaria; PRDM16: PR/SET Dominio 16; PRG3: Proteoglicano 3; RPKM: Lecturas por kilobase por millón de lecturas mapeadas; RTK: receptor de tirosina quinasa; S100A16: Proteína A16 de unión al calcio S100; SNORD: ARN nucleolar pequeño; ST18: Supresión de la tumorigenicidad 18, dedo de zinc; ZNF: Proteína de dedo de zinc.

Las figuras 3A-H muestran una caracterización de especímenes de LMA sensibles al mubritinib según diversas características genéticas y clínicas. **Figura 3A:** Valores de la EC_{50} del mubritinib según las clases de riesgo citogenético. **Figura 3B:** Mutaciones enriquecidas en especímenes de LMA altamente sensibles al mubritinib ($EC_{50} < 100$ nM, $n=59$) frente a especímenes de LMA altamente resistentes al mubritinib ($EC_{50} > 1$ μ M, $n=58$) según una prueba exacta de Fisher corregida por Bonferroni. **Figura 3C:** Valores de la EC_{50} de mubritinib según la presencia de genes mutados. **Figura 3D:** Valores de la EC_{50} de mubritinib según los subgrupos genéticos. **Figura 3E:** Resumen de las características de las muestras de pacientes sensibles al mubritinib. **Figura 3F:** Valores de EC_{50} de especímenes de pacientes con mal pronóstico portadores de mutaciones (m) en NPM1, FLT3-ITD y DNMT3A (Papaemmanuil, E. y col., N Engl J Med 374, 2209-2221) versus other AML samples. Figuras 3G-H: Frecuencias de células madre leucémicas (LSC) en grupos de muestras de pacientes sensibles frente a pacientes resistentes al mubritinib que pertenecen al subgrupo de cariotipo normal (NK) (figura 3G) y al subgrupo de NK portador de NPM1 mutado (NPM1m) (figura 3H). En las figuras 3D-H, los valores p se calcularon mediante la prueba de Mann-Whitney. Las líneas horizontales de todos los paneles indican valores medianos. Abreviaturas: LMA: Leucemia mieloide aguda; AbnChr: cromosoma anormal; ASXL1: Peines sex adicionales como 1, regulador transcripcional; CEBPA: CCAAT/proteína alfa de unión al potenciador; Complejo: cariotipo complejo; DNMT3A: ADN (citocina-5)-metiltransferasa 3 alfa; EVI1: Sitio de integración viral ecotrópica 1; FLT3: Tirosina quinasa 3 relacionada con FMS; HOX: Homeobox; IDH: Isocitrato deshidrogenasa (NADP(+)); Inter(AbnK): riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal; m: mutado; MLL: Leucemia de linaje mixto 1; NK: cariotipo normal; NPM1: Nucleofosmina (fosfoproteína nucleolar B23, Numatrin); NRAS: Homólogo del oncogén viral del neuroblastoma RAS; NUP98: Nucleoporina 98kDa; RUNX1: Factor 1 de transcripción relacionado con Runt; SRSF2: Factor 2 de empalme rico en serina/arginina; TET2: Tet metilcitocina dioxigenasa 2; TP53: Proteína tumoral P53; WT1: Tumor 1 de Wilms; +8: trisomía 8.

Las **figuras 4A-4G** muestran los resultados de experimentos que evalúan el efecto del mubritinib en las células tumorales. **Figura 4A:** Número de células viables (negativas a yoduro de propidio (PI)) después de cuatro días de tratamiento con OCI-AML3 con diferentes concentraciones de mubritinib. **Figura 4B:** Veces de enriquecimiento en células PI-positivas (células muertas) en comparación con las células tratadas con DMSO después de 27 horas de tratamiento con OCI-AML3 con diferentes concentraciones de mubritinib. **Figura 4C:** Porcentaje de células apoptóticas tempranas y apoptóticas tardías en las células OCI-AML3 después de 24 horas de tratamiento con DMSO de control, mubritinib de 100 nM o 10 μ M. **Figura 4D:** Sensibilidad celular de los pacientes con LMA al mubritinib frente al ditosilato de lapatinib, un inhibidor del ERBB2. **Figura 4E:** Curvas de respuesta a la dosis de OCI-AML3 tras el tratamiento con mubritinib o con dos inhibidores conocidos del ERBB2: Ditiosilato de lapatinib o sapitinib. **Figura 4F:** Expresión del gen ERBB2 en muestras de pacientes sensibles al mubritinib frente a muestras de pacientes resistentes al mubritinib. **Figura 4G:** La expresión de la proteína ERBB2 frente al control del isotipo en la línea celular de cáncer de mama BT474 que sobreexpresa ERBB2 y en la línea celular del LMA OCI-AML3 sensible al mubritinib medida mediante citometría de flujo. Las muestras se trataron con mubritinib a 2 μ M durante 24 horas o se trataron de forma simulada con DMSO. Abreviaturas: LMA: Leucemia mieloide aguda; ERBB2: Receptor Erb-B2 de tirosina quinasa 2; FITC: isotiocianato de fluoresceína; PE: Ficoeritrina; Pos: positivo.

Las **figuras 5A-5J** muestran los resultados de experimentos que evalúan el modo de acción del mubritinib para mediar la muerte de las células tumorales. **Figura 5A:** Las células leucémicas OCI-AML3 se preincubaron durante 4 horas con N-acetilcisteína (NAC) 6 mM, un depurador de especies reactivas de oxígeno (ROS), o con un vehículo (agua) antes de ser tratadas con mubritinib 100 nM durante 24 h o vehículo (DMSO). Las células experimentaron una muerte apoptótica tras el tratamiento con mubritinib, según se evaluó mediante tinción con anexina V y yoduro de propidio (PI) mediante citometría de flujo. La muerte celular inducida por mubritinib se redujo cuando las células se cultivaron

en presencia de NAC. **Figura 5B:** Tinción por citometría de flujo con diacetato de 2',7'-diclorofluorescina (DCFDA), un colorante fluorogénico que mide la actividad del hidroxilo, el peróxido y otras ROS dentro de la célula, lo que demuestra que el tratamiento con mubritinib (500 nM, 24 h) induce la actividad de ROS en las células leucémicas OCI-AML3. Las **figuras 5C y 5D** muestran los niveles de niveles reducidos y oxidados de glutatión, respectivamente, en OCI-AML3 tratados o no con mubritinib, detectados mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS). La **figura 5E** muestra los resultados de experimentos que evalúan el efecto del mubritinib (1 μ M) sobre el índice de consumo de oxígeno (OCR) en células leucémicas OCI-AML3, medido usando un analizador de flujo extracelular Seahorse XF® (Agilent®). La **figura 5F** muestra los resultados de experimentos que evalúan el efecto del mubritinib en el complejo I de la cadena de transferencia de electrones (ETC) mitocondrial (fundamental para la respiración/actividad mitocondrial), medido usando un ensayo sin células (ensayo de microplacas de actividad OXPHOS del complejo I MitoTox™, Abcam). La **figura 5G** es un gráfico que muestra las curvas dosis-respuesta después del tratamiento con mubritinib (ensayo de cultivo de 6 días en placas de 384 pocillos) de las líneas celulares OCI-AML3 y OCI-AML5. Las figuras 5H-J son gráficos que representan las curvas de dosis-respuesta después del tratamiento de las líneas celulares OCI-AML3 y OCI-AML5 con otros inhibidores de ETC, a saber, oligomicina (inhibidor del complejo V, **figura 5H**), rotenona (inhibidor del complejo I, **figura 5I**) y deguelina (inhibidor del complejo I, **figura 5J**).

Las **figuras 6A-6E** son gráficos que muestran los efectos del tratamiento con mubritinib sobre los niveles de diferentes intermediarios del ciclo del ácido cítrico en las células OCI-AML3, a saber, citrato (**figura 6A**), alfa-cetoglutarato (**figura 6B**), succinato (**figura 6C**), fumarato (**figura 6D**) y malato (**figura 6E**).

La **figura 7** es un gráfico que muestra los efectos inhibidores del mubritinib y el clorhidrato de metformina en especímenes de LMA. Se analizaron 20 especímenes de LMA para determinar su sensibilidad al mubritinib y al clorhidrato de metformina a 1 μ M en condiciones de cultivo conservadoras de la actividad de las células madre leucémicas (Pabst y col., 2014, Nature Methods 11(4):436-42).

Las **figuras 8A y 8B** son gráficos que muestran el efecto del mubritinib sobre la actividad enzimática del complejo I (actividad de tipo diaforasa) en células OCI-AML3, evaluado usando el kit de ensayo en microplacas de actividad enzimática del complejo I según las instrucciones del fabricante (Abcam, número de catálogo ab109721). La actividad del complejo I se determina siguiendo la oxidación del NADH a NAD⁺ y la reducción simultánea de un colorante, lo que conduce a un aumento de la absorbancia a OD=450 nm. **Figura 8A:** Efecto sobre la actividad dependiente de ubiquinona del Complejo I. **Figura 8B:** Efecto sobre la actividad independiente de la ubiquinona del Complejo I.

La **figura 9** es una representación esquemática del supuesto mecanismo de acción del mubritinib para inducir la muerte de las células tumorales.

Descripción detallada

Todos los términos y expresiones técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen las mismas definiciones que las entendidas comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente tecnología. No obstante, la definición de algunos términos y expresiones usados se proporciona a continuación. En la medida en que las definiciones de términos en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en la presente memoria sean contrarias a las definiciones expuestas en esta especificación, prevalecerán las definiciones de esta especificación. Los encabezados de las secciones usados en este documento son únicamente para fines organizativos y no deben interpretarse como limitativos del tema descrito.

i. Definiciones

Las estructuras químicas descritas en la presente memoria se dibujan según estándares convencionales. Además, cuando un átomo, tal como un átomo de carbono, tal como se dibuja parece incluir una valencia incompleta, entonces se supone que la valencia es satisfecha por uno o más átomos de hidrógeno, aunque estos no estén necesariamente dibujados explícitamente. Debe deducirse que los átomos de hidrógeno forman parte del compuesto. En la presente memoria, en caso de discrepancia entre un nombre químico y una estructura química, prevalece la estructura química.

La terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir únicamente realizaciones particulares y no pretende ser limitante. Cabe señalar que las formas singulares “un”, “una” y “el/la” también incluyen formas plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene “un compuesto” también contempla una mezcla de dos o más compuestos. También debe tenerse en cuenta que el término “o” se emplea generalmente en su sentido que incluye “y/o”, a menos que el contenido indique claramente lo contrario. A lo largo de esta especificación, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que las palabras “comprender”, “comprende” y “que comprende” implican la inclusión de un paso o elemento o grupo de pasos o elementos establecidos, pero no la exclusión de cualquier otro paso o elemento o grupo de pasos o elementos. Además, en la medida en que los términos “que incluye”, “que tiene”, “tiene”, “con” o variantes de los mismos se usen en la descripción detallada y/o en las reivindicaciones, se pretende que dichos términos sean inclusivos de un modo similar al término “que comprende”.

Todos los métodos descritos en la presente memoria pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente.

El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (“por ejemplo”, “tal como”) proporcionados en la presente memoria, pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención a menos que se afirme lo contrario.

El término “alrededor de” o “aproximadamente” significa estar dentro de un rango de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, de las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, “aproximadamente” puede significar un rango de hasta el 20 %, preferiblemente hasta el 10 %, más preferiblemente hasta el 5 %, y más preferiblemente aún hasta el 1 % de un valor dado. Alternativamente, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor. Cuando se describan valores particulares en la solicitud y en las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, debe suponerse que el término “aproximadamente” se encuentra dentro de un rango de error aceptable para el valor en particular.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas isómeras (p. ej., enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura cuando sea aplicable; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la presente descripción. El compuesto terapéutico, a menos que se indique lo contrario, también abarca todas las formas tautoméricas posibles del compuesto ilustrado, si las hay. El término también incluye compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra más abundantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a, ^2H (D), ^3H (T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , cualquiera de los isótopos del azufre, etc. El compuesto también puede existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. El compuesto puede existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente memoria y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales de los compuestos de la presente descripción que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describen en detalle las sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977).

El término “solvato” se refiere a una asociación física de uno de los presentes compuestos con una o más moléculas de disolvente, incluidas el agua y las moléculas de disolvente no acuoso. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. El término “solvato” abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen, sin limitación, hidratos, hemihidratos, etanolatos, hemietanolatos, n-propanolatos, isopropanolatos, 1-butanolatos, 2-butanolatos, y solvatos de otros disolventes fisiológicamente aceptables, tales como los disolventes de clase 3 descritos en la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), Guía para la industria, Impurezas Q3C: Disolventes residuales (1997). Por consiguiente, el compuesto descrito en la presente memoria también incluye cada uno de sus solvatos y mezclas de los mismos.

En la presente memoria, una estructura química general, tal como la Fórmula (I), con varios sustituyentes (R^1 a R^{11} , X^1 a X^7 , etc.) y varios radicales (alquilo, heteroanillo, etc.) enumerados para estos sustituyentes pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a todas y cada una de las moléculas obtenidas mediante la combinación de cualquiera de los radicales para cualquiera de los sustituyentes. Cada molécula individual se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en la presente memoria. Además, todos los subconjuntos de moléculas dentro de las estructuras químicas generales también se incorporan a la especificación como si se citaran individualmente en la presente memoria.

De modo similar, una lista de varios elementos, tales como los compuestos 1, 2, 3, etc., pretende describir el conjunto de todos los elementos enumerados, así como cada elemento individual, que se incorpora de este modo a la especificación como si se mencionara individualmente en la presente memoria. Además, todos los subconjuntos de estos elementos enumerados también se incorporan a la especificación como si se hubieran enumerado individualmente en la presente memoria.

En la presente memoria, los términos “alquilo”, “alquileno”, “alquenilo”, “alquenileno”, “alquinilo”, “alquinileno” y sus derivados (tales como alcoxi, alquilenoxí, etc.) tienen su significado habitual en la técnica. Para mayor certeza: el

alquilo es un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de fórmula general C_nH_{2n+1} , pero aún puede usarse en algunas circunstancias para designar un grupo multivalente (p. ej., un alquilenilo); el alquenilo es un radical de hidrocarburo alifático monovalente similar a un alquilo, pero que comprende al menos un doble enlace; el alquinilo es un radical de hidrocarburo alifático monovalente similar a un alquilo, pero que comprende al menos un triple enlace; el alquilenilo es un radical de hidrocarburo alifático saturado bivalente de fórmula general $-C_nH_{2n-}$ (también llamado alcanodiilo); el alquenileno es un radical hidrocarbonado alifático bivalente similar a un alquilenilo, pero que comprende al menos un doble enlace; el alquinileno es un radical de hidrocarburo alifático bivalente similar a un alquilenilo, pero que comprende al menos un triple enlace; el alquiloxi o alcoxi es un radical monovalente de fórmula $-O$ -alquilo; el alquilenoxi es un radical bivalente de fórmula $-O$ -alquilenilo (p. ej., alquilenoxi es $-O-CH_2-CH_2-$, que se denomina etilenoxi, donde una cadena lineal que comprende dos o más grupos etilenoxi unidos entre sí (es decir, $-O-CH_2-CH_2-[n]$) puede denominarse polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno (PEG), o cadena de oxietileno (POE); el alqueniloxi es un radical monovalente de fórmula $-O$ -alquenileno; el alquenileneoxi es un radical bivalente de fórmula $-O$ -alquenileno-; el alquiniloxi es un radical monovalente de fórmula $-O$ -alquinileno; y el alquinileneoxi es un radical bivalente de fórmula $-O$ -alquinileno. Debe observarse que, a menos que se especifique lo contrario, las cadenas de hidrocarburos de los grupos anteriores pueden ser lineales o ramificadas. Además, a menos que se especifique lo contrario, estos grupos pueden contener entre 1 y 18 átomos de carbono, más específicamente entre 1 y 12 átomos de carbono, entre 1 y 6 átomos de carbono, entre 1 y 3 átomos de carbono, o contener 1 o 2, o 1 átomo de carbono, o 2 átomos de carbono.

En la presente memoria, los términos “cicloalquilo”, “arilo”, “heterocicloalquilo” y “heteroarilo” tienen su significado habitual en la técnica. Para mayor certeza: el arilo es un radical de hidrocarburo aromático monovalente que presenta un sistema π conjugado deslocalizado, más comúnmente una disposición de enlaces simples y dobles alternos, entre átomos de carbono dispuestos en uno o más anillos, en donde los anillos pueden fusionarse (es decir, compartir dos átomos de anillo), por ejemplo naftaleno, o unirse entre sí a través de un enlace covalente, por ejemplo bifenilo, o unirse entre sí a través de un radical que permite la continuación del sistema π conjugado deslocalizado entre los anillos (p. ej., $-C(=O)-$, $-NRR-$), por ejemplo benzofenona; el heteroarilo es un arilo en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo, tal como nitrógeno u oxígeno, donde los ejemplos de heteroarilo incluyen anillos monocíclicos o fusionados, así como múltiples anillos unidos entre sí a través de un radical que permite la continuación del sistema π conjugado deslocalizado entre los anillos (p. ej., $-C(=O)-$, $-NRR-$), tal como el indol-5-carbonilbenceno; el cicloalquilo es un radical hidrocarbonado alifático saturado monovalente de fórmula general C_nH_{2n-1} , en donde los átomos de carbono están dispuestos en uno o más anillos (también denominados ciclos) que pueden ser espiro, fusionados o puenteados; el heterocicloalquilo es un cicloalquilo en donde al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo.

Cabe destacar que el término “heterocicloalquilo” abarca tanto anillos no aromáticos (es decir, alifáticos) como anillos saturados (es decir, heterocicloalquilo) o anillos con uno o más enlaces covalentes dobles y/o triples (heterocicloalquilenilo, heterocicloalquilenilo y heterocicloalquilenilo), así como heteroarilos.

Debe observarse que, a menos que se especifique lo contrario, los anillos de los grupos anteriores pueden comprender cada uno entre 4 y 8 átomos de anillo, preferiblemente entre 5 o 6 átomos de anillo. Además, a menos que se especifique lo contrario, los grupos anteriores pueden comprender preferiblemente uno o más anillos, preferiblemente 1 o 2 anillos, más preferiblemente un solo anillo.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, furanilo (furilo), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzofuranilo, isobenzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo (p. ej., pirrolo[3,2-b]piridinilo o pirrolo[3,2-c]piridinilo), pirazolopiridinilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]piridinilo), furopiridinilo, purínilo, imidazopirazinilo (p. ej., imidazo[4,5-b]pirazinilo), quinolilo (quinolinilo), isoquinolilo (isoquinolinilo), quinolonilo, isoquinolonilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolinilo naftiridinilo, y pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona.

En la presente memoria, el término “heteroátomo” significa nitrógeno, oxígeno, azufre (incluso cuando está en $-SO_2-$), fósforo, preferiblemente nitrógeno u oxígeno.

Los términos “sujeto” y “paciente” se usan indistintamente en la presente memoria y se refieren a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano. En una realización, el paciente es un paciente adulto con cáncer (p. ej., LMA). En una realización, el paciente tiene menos de 60 años. En otra realización, el paciente tiene 60 años o más. En otra realización, el paciente con LMA es un paciente con cáncer pediátrico (p. ej., LMA).

Los términos y símbolos de genética, biología molecular, bioquímica y ácido nucleico usados en la presente memoria siguen los de los tratados y textos estándar en el campo, p. ej. Green y Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 4a edición, 2012 (Cold Spring Harbor Laboratory Press); Ausubel y col., *Current Protocols in Molecular Biology* (2001 y sus actualizaciones posteriores); Kornberg y Baker, *DNA Replication*, Second Edition (W University Science Books, 2005); Lehninger, *Biochemistry*, sexta edición (WH Freeman & Co (Sd), Nueva York, 2012); Strachan y Read, *Human Molecular Genetics*, segunda edición (Wiley-Liss, Nueva York, 1999); Eckstein, editor, *Oligonucleotides and*

Analog: A Practical Approach (Oxford University Press, Nueva York, 1991); Gait, editor, Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach (IRL Press, Oxford, 1984); y similares. Todos los términos deben entenderse con sus significados típicos establecidos en la técnica correspondiente. También se contemplan todas y cada una de las combinaciones y subcombinaciones de las realizaciones y características descritas en la presente memoria. Por ejemplo, la expresión de cualquier combinación de 2, 3, 4, 5 o más de los genes identificados en la presente memoria puede usarse en los métodos descritos en la presente memoria.

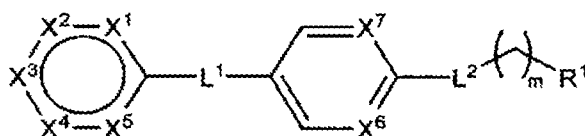
La enumeración de los rangos de valores en la presente memoria solo pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en la presente memoria. Todos los subconjuntos de valores dentro de los rangos también se incorporan a la especificación como si se hubieran enumerado individualmente en la presente memoria.

En los estudios descritos en la presente memoria, se demuestra que las células de la LMA que expresan niveles altos de genes de la red HOX, que están asociados a un mal pronóstico/supervivencia, son sensibles al compuesto heterocíclico mubritinib. También se demostró que las células LMA sensibles al mubritinib estaban enriquecidas en especímenes de LMA que tenían ciertas características, como por ejemplo la sobreexpresión o subexpresión de genes específicos, ciertos factores de riesgo citogenético o molecular, como especímenes de cariotipo normal (NK), especímenes de NPM1, FLT3-ITD y DNMT3A mutadas, y en especímenes con altas frecuencias de células madre leucémicas (LSC). También se ha demostrado que el mubritinib, caracterizado por ser un inhibidor del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/ErbB2) de la tirosina quinasa, no se dirige a esta proteína en las células de LMA, y se proporcionan pruebas convincentes de que el mubritinib induce la apoptosis de las células de la LMA mediante la inhibición de la actividad/respiración mitocondrial, más particularmente del ETC, lo que resulta en un aumento de la producción de ROS en las células de la LMA sensibles. Basándose en estos resultados, se desarrollaron varios compuestos heterocíclicos relacionados estructuralmente con el mubritinib y se demostró que inhiben el crecimiento de las líneas celulares tumorales OCI-AML3 y MLL-AF9.

ii. Compuestos heterocíclicos

La presente descripción se refiere al uso de compuestos heterocíclicos relacionados estructuralmente con el mubritinib y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para el tratamiento de cánceres, tales como la leucemia, incluida la LMA y, más particularmente, los subtipos de LMA sensibles al mubritinib que se describen a continuación. Varios de los compuestos descritos en la presente memoria son nuevos, por lo que la presente descripción también se refiere a estos compuestos o a los mismos farmacéuticamente aceptables en sí mismos, es decir, independientemente de su uso. Los compuestos heterocíclicos según la invención son los compuestos 3A, 10, 38, 40, 65, 71, 81, 120-122, 125, 130, 138, 141 y 147 del ejemplo 6 descrito más adelante en la presente memoria.

Los ejemplos de compuestos heterocíclicos se ilustran mediante la Fórmula I general:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹ representa -N=, -CH=, o -O-;

X² representa -CH=, -C(R²)=, o un enlace covalente;

X³ representa -CH=, -C(R²)=, o un enlace covalente;

X⁴ representa -O-, -C(R³)=, -N=, o -S-; y

X⁵ representa un enlace covalente, -C(R³)=, o -O-;

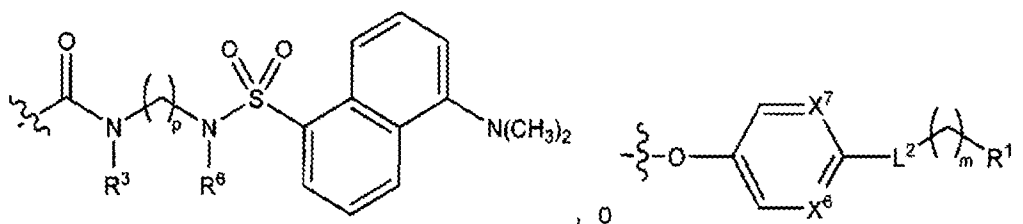
siempre que uno de X² y X³ sea -C(R²)= y el otro de X² y X³ sea -CH= o un enlace covalente, y siempre que como máximo solo uno de X², X³, y X⁵ represente un enlace covalente;

R² representa arilC(R³)=C(H)-, heteroarilC(R³)=C(H)-, arilN(R³)C(O)-, heteroarilN(R³)C(O)-, arilciclopropilo-, heteroarilciclopropilo-, R³OC(O)C(H)=C(H)-, R³OC(O)-, arilo-C≡C-, heteroarilo-C≡C-, arilo-, heteroarilo-, arilo-CH(R³)-

CH(R³)-, o heteroarilo-CH(R³)-CH(R³)-, en donde: el grupo arilo y el grupo heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R⁴, que son iguales o diferentes;

R³ representa independientemente en cada ocurrencia -H, -alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇, estando el alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C(O)OR⁶, -CN o -C(O)N(R⁶)₂;

R⁴ representa independientemente en cada ocurrencia -F, -Cl, -Br, -I, -SR³, -SOR⁵, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂N(R³)₂, -triazolil, -CN, -C(O)OR³, -C(O)R³, -NO₂, -C(O)N(R³)₂, -OR³, -C(R³)₂OH, -N(R³)₂, -N(R³)C(O)R³, -N(R³)C(O)OR⁶, -OC(O)N(R³)₂, -N₃, -R₃,



R⁵ representa independientemente en cada ocurrencia -H, -alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇, estando el alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con -OR⁶, -N(R⁶)₂, -C(O)OR⁶, -CN o -C(O)N(R⁶)₂;

R⁶ representa independientemente -H, -alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇;

L¹ representa -CHR³-O-, -CH₂-NH-, -C(O)NH-, -C(O)-CHR⁶, -CR⁶=CR⁶-, -CH₂-S-, -CH₂-, o -CH₂-O-CH₂-;

X⁶ y X⁷ representan independientemente -CR³=, o -N=;

L² representa un enlace covalente, -C(O)-, -C(R³)(OH)-, -O-, -S-, -CHR³-, -CH(R³)-S-, o -CH(R³)-O-;

m independientemente en cada ocurrencia representa un número entero de 1 a 4;

p representa un número entero de 1 a 6; y

R¹ representa heteroarilo, arilo, -N₃, -OH, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)OR⁸, -N(R⁷)C(O)-L³-OR⁷, o -N(R⁷)C(O)-L³-OC(O)N(R⁷)₂, estando el heteroarilo y el arilo opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes, en donde:

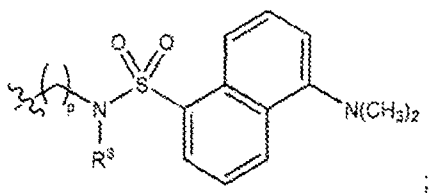
L³ representa -alquileno C₁-C₅, alquenileno C₂-C₅, alquinileno C₂-C₅ o fluoroalquileno C₁-C₄, estando el alquileno, alquenileno, y alquinileno opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

R⁷ representa independientemente -H, -alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇; estando el alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes,

o cuando dos grupos R⁷ están unidos a un mismo átomo de nitrógeno, los dos grupos R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, comprendiendo el heterocicloalquilo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre -O-, -N(R³)-, -S-, -S(O)- y -SO₂-, estando el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

R⁸ representa independientemente -H, -alquilo C₁-C₅, -alquenilo C₂-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇; estando el alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes; y

R⁹ representa independientemente -alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-OR¹¹, -cicloalquilo C₃-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆-OR¹¹, -alquilo C₁-C₆-OC(O)R¹¹, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)OR¹¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)C(O)R¹¹, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)C(O)-L⁴-N(R¹¹)-C(O)R¹¹, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)S(O)₂-L⁴-N(R¹¹)-C(O)OR¹⁰, -Si(alquilo C₁-C₅)₃, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, fenilo sustituido opcionalmente con R⁴, bencilo sustituido opcionalmente con R⁴, piridinilo sustituido opcionalmente con R⁴, o



en donde:

5 L^4 representa alquileo C_1-C_5 , alquenileo C_2-C_5 , alquinileo C_2-C_5 , o fluoroalquileo C_1-C_4 ; y

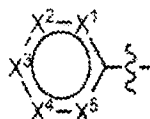
R^{10} representa independientemente -H, -alquilo C_1-C_5 , -alquenilo C_2-C_5 , -alquinilo C_2-C_5 , -fluoroalquilo C_1-C_4 , o -cicloalquilo C_3-C_7 , estando el alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)OR^6$, $-CN$ o $-C(O)N(R^6)_2$;

10 R^{11} representa independientemente -H, -alquilo C_1-C_5 , -alquenilo C_2-C_5 , -alquinilo C_2-C_5 , -fluoroalquilo C_1-C_4 , o -cicloalquilo C_3-C_7 , estando el alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)OR^6$, $-CN$ o $-C(O)N(R^6)_2$, o

15 cuando dos grupos R^{11} están unidos a un mismo átomo de nitrógeno, los dos grupos R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, comprendiendo el heterocicloalquilo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre -O-, $-N(R^3)-$, -S-, $-S(O)-$ y $-SO_2-$

20 Según un ejemplo, el compuesto es de la Fórmula I, en donde R^5 , R^8 y R^{10} son distintos de -H.

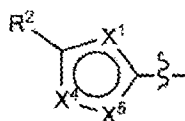
En la presente memoria, los siguientes grupos están contenidos en la Fórmula I:



25 (Fórmula II), que es un anillo aromático, puede denominarse en la presente memoria radical "Z". Como será evidente a partir de lo anterior, en la Fórmula II, X^2 , X^3 , y X^5 , pueden representar cada uno un enlace covalente, con la condición de que como máximo solo uno de los X^2 , X^3 , y X^5 represente un enlace covalente. En otras palabras, el grupo de la Fórmula II es un anillo aromático de cinco o seis miembros (el término aromático incluye también heteroaromático).

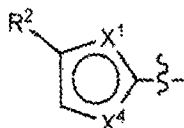
30 Además, la fórmula química general anterior comprende la condición de que uno de X^2 y X^3 sea $-C(A)=$ y el otro de X^2 y X^3 sea $-CH=$ o un enlace covalente. Esto significa que cuando X^3 representa un enlace covalente, entonces X^2 y X^5 no son enlaces covalentes y X^2 debe ser $-C(R^2)=$. En otras palabras, cuando X^3 representa un enlace covalente, la Fórmula II corresponde a la siguiente Fórmula III:

35

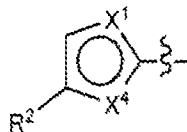


40 (Fórmula III), en donde X^5 es $-C(R^3)=$ o $-O-$. Similarmente, cuando X^2 representa un enlace covalente, X^3 y X^5 no son enlaces covalentes y X^3 debe ser $-C(R^2)=$, y por lo tanto, la Fórmula II también corresponde a la fórmula III en donde X^5 es $-C(R^3)=$ o $-O-$. Por lo tanto, en algunos ejemplos, uno de X^2 y X^3 representa un enlace covalente, el otro de X^2 y X^3 representa $-C(R^2)=$, y X^5 representa $-C(R^3)=$, o $-O-$, mientras que X^1 y X^4 son como se definen en la presente memoria.

45 Cuando X^5 representa un enlace covalente, ni X^2 ni X^3 pueden ser un enlace covalente, lo que significa que uno de ellos es $-C(R^2)=$ y el otro es $-CH=$. En otras palabras, cuando X^6 representa un enlace covalente, la Fórmula II corresponde a las siguientes fórmulas IV y IV':



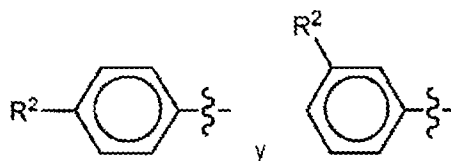
(Fórmula IV), obtenida cuando X^2 es $-C(R^2)=$ y X^3 es $-CH=$; y



5 (Fórmula IV'), obtenida cuando X^2 es $-CH=$ y X^3 es $-C(R^2)=$.

También se incluyen compuestos donde, en la Fórmula II, ninguno de los X^2 , X^3 y X^5 son enlaces covalentes. En ese caso, uno de X^2 y X^3 es $-C(R^2)=$ y el otro es $-CH=$, mientras que X^5 es $-C(R^3)=$ o $-O-$ y X^1 y X^4 son como se han definido anteriormente. Tales grupos preferidos de Fórmula II incluyen:

10



15

En algunas realizaciones, X^3 es $-CH=$. En realizaciones alternativas, X^3 es un enlace covalente. En aun otras realizaciones, X^3 es $-C(R^2)=$. En algunas otras realizaciones, X^2 es $-CH=$. En realizaciones alternativas, X^2 es un enlace covalente. En aun otras realizaciones, X^2 es $-C(R^2)=$. En otras realizaciones, X^1 es $-N=$ o $-CH=$. En otras realizaciones, X^1 es $-N=$. En realizaciones alternativas, X^1 es $-CH=$. En otras realizaciones, X^1 es $-O-$. En realizaciones, X^4 es $-O-$. En realizaciones alternativas, X^4 es $-C(R^3)=$, por ejemplo, en donde R^3 es H (es decir, X^4 es $-CH=$). En otras realizaciones alternativas, X^4 es $-N=$. En aun otras realizaciones alternativas, X^4 es $-S-$. En realizaciones, X^5 es un enlace covalente. En realizaciones alternativas, X^5 es $-C(R^3)=$, por ejemplo, en donde R^3 es H (es decir, X^5 es $-CH=$). En otras realizaciones alternativas, X^5 es $-O-$.

20

En algunas realizaciones, en el grupo de la Fórmula II, X^1 y X^3 son cada uno $-CH=$, X^2 es $-C(R^2)=$, y X^4 y X^5 son cada uno $-C(R^3)=$, donde, en otras realizaciones, R^3 representa preferiblemente H. En otras realizaciones, en el grupo de la Fórmula II, X^1 y X^3 representan cada uno $-CH=$, X^2 representa $-C(R^2)=$, X^4 es $-N=$ y X^5 representa $-C(R^3)=$, en donde, en otras realizaciones, R^3 representa preferiblemente H.

25

En realizaciones preferidas, en el grupo de la Fórmula III, uno de X^2 y X^3 es un enlace covalente y el otro es $-C(R^2)=$. En dichas realizaciones preferidas, X^1 representa $-N=$, X^4 representa $-O-$ o $-S-$, preferiblemente $-O-$, y X^5 representa $-C(R^3)=$, en donde, en realizaciones adicionales, R^3 representa preferiblemente H.

30

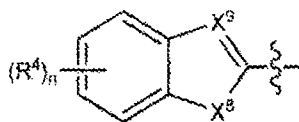
Como se ha observado anteriormente, R^2 representa $\text{arilC}(R^3)=C(H)-$, $\text{heteroarilC}(R^3)=C(H)-$, $\text{arilN}(R^3)C(O)-$, $\text{heteroarilN}(R^3)C(O)-$, $\text{arilciclopropilo}-$, $\text{heteroarilciclopropilo}-$, $R^3OC(O)C(H)=C(H)-$, $R^3OC(O)-$, $\text{arilo}-C=C-$, $\text{heteroarilo}-C\equiv C-$, $\text{arilo}-$, $\text{heteroarilo}-$, $\text{arilo}-CH(R^3)-CH(R^3)-$, o $\text{heteroarilo}-CH(R^3)-CH(R^3)-$. En realizaciones preferidas, R^2 representa $\text{arilC}(R^3)=C(H)-$, $\text{heteroarilC}(R^3)=C(H)-$, $\text{arilN}(R^3)C(O)-$, $\text{arilciclopropilo}-$, $R^3OC(O)C(H)=C(H)-$, $R^3OC(O)-$, $\text{arilo}-$, $\text{heteroarilo}-$ o $\text{arilo}-CH(R^3)-CH(R^3)-$. En realizaciones más preferidas, R^2 representa $\text{arilC}(R^3)=C(H)-$ o heteroarilo , y más preferiblemente $\text{arilC}(R^3)=C(H)-$.

35

En realizaciones preferidas, el grupo arilo en R^2 es fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo.

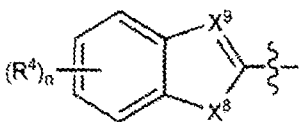
40

En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilo en R^2 se selecciona entre:



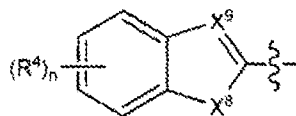
45

(en donde n representa un número entero de 0 a 3, X^8 representa $-NH-$, $-O-$ o $-S-$, preferiblemente $-NH-$, y X^9 es $-N=$ o $-CH=$, preferiblemente $-CH=$), piridilo, pirimidinilo, tienilo, isoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indolinilo, benzo[b]tienilo, bencimidazolilo, benzoxalolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo y benzotiazolilo, incluyendo cualquier tautómero de los mismos. Preferiblemente, los grupos heteroarilo incluyen



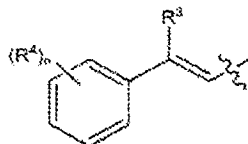
50

o piridilo, y más preferiblemente



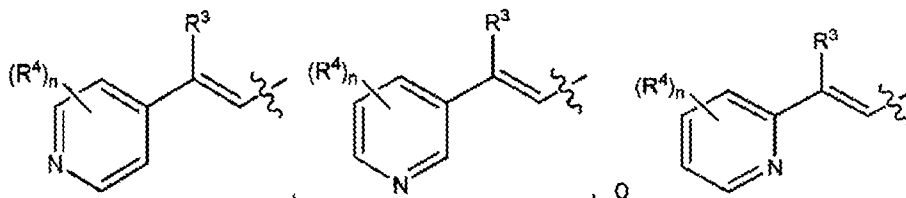
- 5 Como se ha observado anteriormente, todos estos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^4 , que son iguales o diferentes.

En R^2 , las realizaciones preferidas de $\text{arilC}(R^3)=\text{C}(\text{H})-$ incluyen



10

En R^2 , las realizaciones preferidas del $\text{heteroarilC}(R^3)=\text{C}(\text{H})-$ incluyen



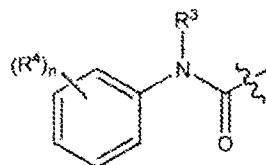
15

En R^2 , las realizaciones preferidas de $\text{arilciclopropilo}-$ incluyen



20

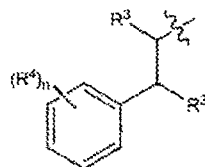
En R^2 , las realizaciones preferidas de $\text{arilN}(R^3)\text{C}(\text{O})-$ incluyen



25

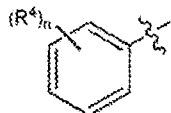
En R^2 , las realizaciones preferidas de $R^3\text{OC}(\text{O})-$ incluyen $\text{MeOC}(\text{O})-$.

En R^2 , las realizaciones preferidas de $\text{aril-CH}(R^3)-\text{CH}(R^3)-$ incluyen

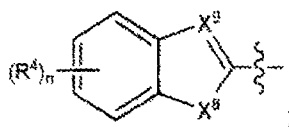


30

En R^2 , las realizaciones preferidas de arilo incluyen



En R^2 , las realizaciones preferidas de heteroarilo incluyen



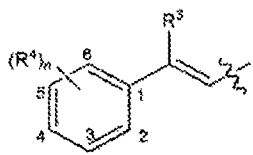
en donde n representa un número entero de 0 a 3, X^8 representa -NH-, -O- o -S-, preferiblemente -NH-, y X^9 es -N= o -CH=, preferiblemente -CH=.

En todas y cada una de las realizaciones anteriores de R^2 , R^3 representa preferiblemente H o CH_3 , más preferiblemente H.

En todas y cada una de las realizaciones anteriores de R^2 , n representa un número entero de 0 a 3 y R^4 es como se ha definido anteriormente. En otras palabras, el arilo y/o el heteroarilo contenidos en R^2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres (preferiblemente uno a dos) grupos R^4 , iguales o diferentes, preferiblemente diferentes. En otras palabras, n es de 0 a 3 en la fórmula anterior donde está presente y preferiblemente n es de 0 a 2). En realizaciones, estos grupos no están sustituidos ($n=0$). En realizaciones alternativas, estos grupos se sustituyen con uno a tres (es decir, n es de 1 a 3), preferiblemente de uno a dos (n es 1 o 2), grupos R^4 , iguales o diferentes, preferiblemente diferentes. En realizaciones, estos grupos se sustituyen con un grupo R^4 ($n=1$). En realizaciones, estos grupos están sustituidos por dos grupos R^4 ($n=2$), iguales o diferentes, preferiblemente diferentes. En realizaciones, estos grupos están sustituidos por tres grupos R^4 ($n=3$), iguales o diferentes, preferiblemente diferentes. Los grupos R^4 que sustituyen opcionalmente al arilo y/o al heteroarilo contenidos en R^2 pueden estar situados en cualquier posición.

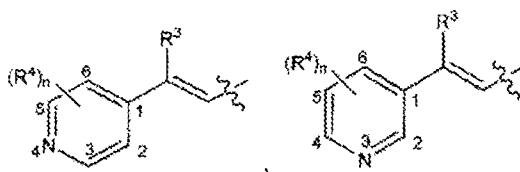
Los ejemplos de grupos R^2 que comprenden un grupo arilo y heteroarilo de 6 miembros en los que el único grupo R^4 está preferiblemente en la posición 2 incluyen:

- ArilC(R^3)=C(H)- es preferiblemente

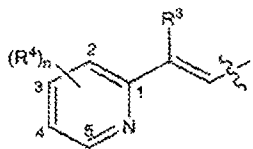


y

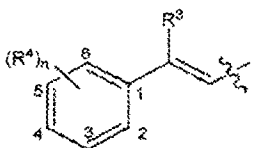
- HeteroarilC(R^3)=C(H)-, más preferiblemente



y

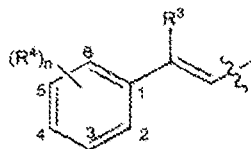


Los ejemplos de grupos R^2 que comprenden un grupo arilo y heteroarilo de 6 miembros en los que un grupo R^4 está preferiblemente en la posición 3 incluyen arilC(R^3)=C(H)-, preferiblemente

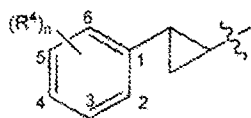


Los ejemplos de grupos R^2 que comprenden un grupo arilo y heteroarilo de 6 miembros en los que el único grupo R^4 está preferiblemente en la posición 4 incluyen:

- arilC(R^3)=C(H)-, preferiblemente

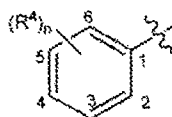


- arilciclopropil-, preferiblemente

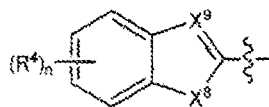


y

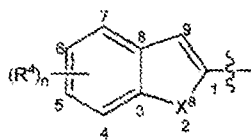
- aril-, preferiblemente



Además, cuando el único grupo R^4 sustituye al



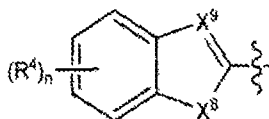
grupo, está preferiblemente en la posición 5 o 6, preferiblemente 5. Tal grupo, que está preferiblemente sustituido en la posición 5 o 6, es



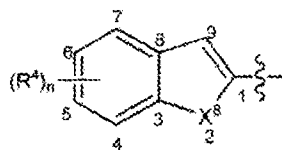
en donde X^8 es preferiblemente -NH-.

Alternativamente, cuando hay dos grupos R^4 (iguales o diferentes), preferiblemente diferentes, que sustituyen a un arilo y un heteroarilo de 6 miembros, preferiblemente arilo, preferiblemente fenilo, están preferiblemente en las posiciones 2 y 4, las posiciones 3 y 4, o las posiciones 2 y 6, más preferiblemente en las posiciones 2 y 4. Los ejemplos de grupos R^2 que comprenden un grupo arilo de 6 miembros en los que los dos grupos R^4 están localizados de este modo incluyen arilC(R^3)=C(H)- y arilN(R^3)C(O)-, preferiblemente arilC(R^3)=C(H)-, en donde arilo es fenilo.

Además, cuando dos grupos R^4 sustituyen al

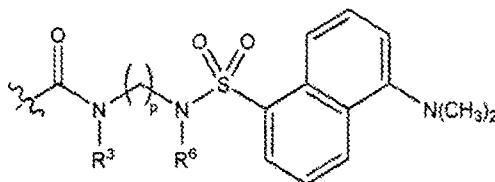


grupo, están preferiblemente en las posiciones 5 y 7. Un grupo preferido de este tipo, que está preferiblemente sustituido en las posiciones 5 y 7 es

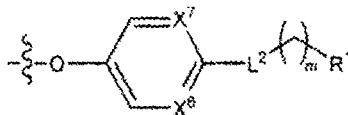


en donde X^8 es preferiblemente -NH-.

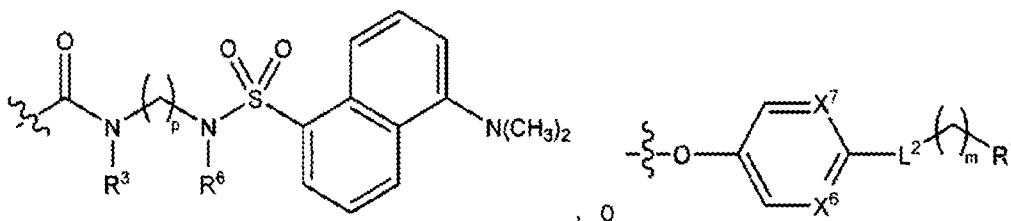
- 5 Alternativamente, cuando hay tres grupos R^4 (iguales o diferentes), preferiblemente iguales, que sustituyen a un arilo y un heteroarilo de 6 miembros, preferiblemente arilo, preferiblemente fenilo, están preferiblemente en las posiciones 3, 4, y 5. Los ejemplos de grupos R^2 que comprenden un grupo arilo de 6 miembros en los que los tres grupos R^4 están localizados de este modo incluyen $\text{arilC}(R^3)=\text{C(H)}-$, en donde arilo es fenilo.
- 10 Se observará anteriormente que la definición de R^4 se refiere en muchos casos a los grupos R^3 . Los grupos R^3 preferidos (cuando están en R^4) incluyen -H, -alquilo C_1-C_5 , -alquinilo C_2-C_5 o -fluoroalquilo C_1-C_4 . En tales realizaciones, un alquilo C_1-C_5 preferido es metilo. Además, los grupos alquinilo C_2-C_5 preferidos incluyen $-\text{C}=\text{CH}$ y $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$. Además, un fluoroalquilo de C_1-C_4 preferido es $-\text{CF}_3$.
- 15 En realizaciones preferidas, R^4 representa -F, -Cl, -Br, -I, -alquilo $\text{S(O)}_2-C_1-C_5$, -triazolilo, -CN, $-\text{C(O)OR}^3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)N(R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{C(R}^3)_2\text{OH}$, $-\text{N(R}^3)_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{R}^3$,



20 o



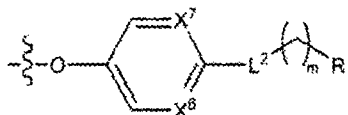
- 25 En realizaciones más preferidas, R^4 representa -F, -Br, -Cl, $-\text{CF}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, -triazolilo, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCF}_3$, -OMe, $-\text{C(O)OMe}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, -OH, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{C(O)NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$,



- 30 Los grupos R^4 más preferidos incluyen -F, -Br, -Cl, $-\text{CF}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, -CN, $-\text{NO}_2$, -OH, -OMe, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}_3$, CH_2OH , o $-\text{C(O)OMe}$.

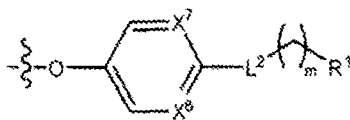
- Cuando solo hay un grupo R^4 , R^4 representa preferiblemente F, Cl, Br, CN, CO_2Me , NO_2 , OH, OCF_3 , CH_2OH , o CF_3 , preferiblemente -F, -Cl, -Br, -CN, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{CF}_3$, más preferiblemente -F, -Br, -Cl, $-\text{CF}_3$, CO_2Me , $-\text{NO}_2$, -CN, $-\text{OCF}_3$, y -OMe, aún más preferiblemente -F, -Br, $-\text{CF}_3$, CO_2Me , $-\text{NO}_2$, y -CN, incluso más preferiblemente -F, CO_2Me , -Br, $-\text{NO}_2$, y -CN, y lo más preferiblemente F o NO_2 .
- 35

Cuando hay dos grupos R^4 , R^4 representa preferiblemente, independientemente es cada ocurrencia, -F, -Br, -Cl, $-\text{CF}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCF}_3$, -OMe, $-\text{C(O)OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}_3$,

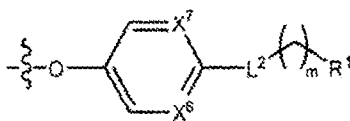


40

o -triazolilo, preferiblemente F, Cl, Br, SO₂Me, CN, CO₂Me, NO₂, OMe, OCF₃, N₃, o CF₃, más preferiblemente F, Cl, Br, CN, CO₂Me, NO₂, OCF₃, o CF₃, aún más preferiblemente -F, -Br, -Cl, -CF₃, CN, NO₂, OCF₃, o -NO₂, y lo más preferiblemente F, CN, NO₂, OCF₃, o CF₃. Los pares R⁴ preferidos incluyen aquellos en donde uno de los dos grupos R⁴ es F o -CF₃. Los pares R⁴ preferidos incluyen Cl/Cl, F/N₃, F/Br, F/Cl, F/NH₂, F/CN, F/CF₃, F/S(O)₂Me, F/NO₂, F/OCF₃, F/OMe, F/C(O)OMe, F/F, F/triazolilo, F/N₃, CF₃/



CF₃/NO₂, o NO₂/

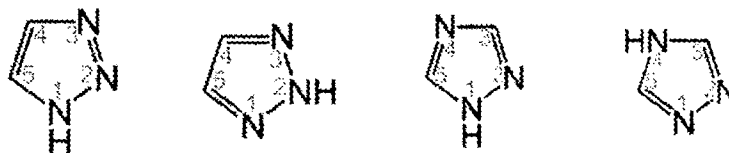


preferiblemente F/Br, F/Cl, F/CN, F/CF₃, F/S(O)₂Me, F/NO₂, F/OCF₃, F/OMe, F/C(O)OMe, F/N₃, F/NO₂ y F/F, más preferiblemente F/F, F/Cl, F/Br, F/CN, F/CO₂Me, F/NO₂, F/OCF₃, o F/CF₃, y lo más preferiblemente F/CN, F/NO₂, F/OCF₃, o F/CF₃.

Cuando hay tres grupos R⁴, todos los R⁴ representan preferiblemente -F.

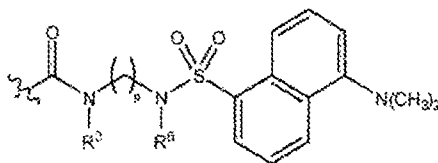
En la presente memoria, el término "triazolilo" indica un radical monovalente de triazol, en donde el triazol puede ser cualquier isómero y tautómero del mismo. Los triazoles se definen en la técnica como compuestos heterocíclicos de fórmula molecular C₂H₃N₃, que tienen un anillo de cinco miembros de dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno. Hay dos conjuntos de isómeros que difieren en las posiciones relativas de los tres átomos de nitrógeno. Cada uno de estos tiene dos tautómeros que se diferencian por el nitrógeno que tiene un enlace de hidrógeno. Por lo tanto, el término "triazol" abarca:

1H-1,2,3-triazol 2H-1,2,3-triazol 1H-1,2,4-triazol 4H-1,2,4-triazol

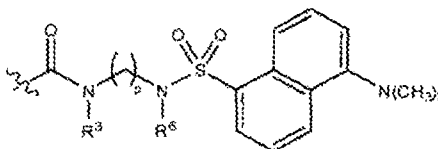


En este caso, el triazolilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. Los grupos triazolilos preferidos incluyen 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, y 1,2,4-triazol-1-ilo. El triazolilo más preferido (en R⁴) incluye el 1,2,3-triazol-2-ilo.

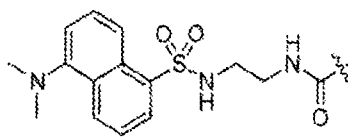
Preferido



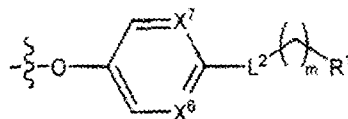
los grupos incluyen aquellos en los que R³ es H, p es 2 y/o R⁶ es H. Realizaciones preferidas de



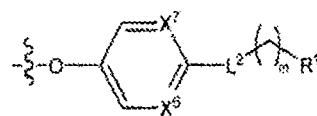
por lo tanto, incluye



En las realizaciones preferidas de



(como se encuentra en R⁴), en donde tanto X⁶ como X⁷ son -CH=; L² es un enlace covalente, m es de 1 a 4, preferiblemente 4, y/o R¹ es un grupo heteroarilo, más preferiblemente un grupo triazolilo tal como se define en la presente memoria. Los grupos triazolilos preferidos incluyen 1,2,4-triazol-1-ilo y 1,2,3-triazol-1-ilo. Los grupos ,más



preferidos incluyen:



preferiblemente

En las realizaciones preferidas de la Fórmula I, L¹ representa --CHR³-O-, -CH₂-NH-, -C(O)NH-, -CR⁶=CR⁶-, -CH₂-S-, o -CH₂-, preferiblemente -CHR³-O-, -CH₂-NH-, o -CR⁶=CR⁶-, y lo más preferiblemente -CHR³-O-. En las realizaciones preferidas, en L¹, R³ es H. En las realizaciones preferidas, en L¹, R⁶ es H.

En las realizaciones preferidas de la Fórmula I, tanto X⁶ como X⁷ representan -CR³= o uno de X⁶ y X⁷ representa -CR³= y el otro representa -NH=, preferiblemente tanto X⁶ como X⁷ representan -CR³=. En realizaciones preferidas, en X⁶ y X⁷, R³ es H.

En realizaciones preferidas de la Fórmula I, L² representa un enlace covalente, -C(O)-, -C(R³)(OH)-, -O-, -S- o -CHR³-O-. En realizaciones más preferidas, L² representa preferiblemente un enlace covalente, -C(O)-, -C(R³)(OH)- o -So, lo más preferiblemente un enlace covalente o-S-. En realizaciones preferidas, en L², R³ es H.

En las realizaciones preferidas, m representa 2, 3 o 4, preferiblemente 3 o 4, y más preferiblemente 4.

En las realizaciones preferidas de la Fórmula I, R¹ representa heteroarilo, -N₃, -OH, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)OR⁸, o -N(R⁷)C(O)-L³-OC(O)N(R⁷)₂, preferiblemente heteroarilo, -N(R⁷)C(O)R⁷, o -N(R⁷)C(O)-L³-OC(O)N(R⁷)₂, y más preferiblemente heteroarilo, estando el heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes; Siendo R⁷, R⁸, R⁹ y L³ como se han definido anteriormente.

En realizaciones preferidas, R⁷ es -H, o -alquilo C₁-C₅, estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes, o cuando dos grupos R⁷ están unidos a un mismo átomo de nitrógeno, los dos grupos R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, comprendiendo el heterocicloalquilo uno o más heteroátomos o heteroátomos adicionales grupo que contiene átomos seleccionado independientemente entre -O-, -N(R³)-, -S-, -S(O)- y -SO₂-, estando el heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En realizaciones preferidas, el alquilo en R⁷ es metilo, etilo o butilo (que es más preferiblemente t-butilo).

En realizaciones preferidas, el heterocicloalquilo formado opcionalmente cuando dos grupos R⁷ están unidos a un mismo átomo de nitrógeno, es un heterocicloalquilo de 6 miembros. En realizaciones, el heterocicloalquilo comprende uno o más, preferiblemente uno, heteroátomos adicionales. En realizaciones preferidas, este heteroátomo es oxígeno. En las realizaciones más preferidas, el heterocicloalquilo es 4-morfolinilo. Como se ha observado anteriormente, el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes. En realizaciones preferidas, el heterocicloalquilo no está sustituido.

Como se ha observado anteriormente, el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alqueno, y heterocicloalquilo en R⁷ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes (y que son como se definieron anteriormente). En realizaciones preferidas, estos grupos no están sustituidos. En realizaciones alternativas, estos grupos en R¹ están sustituidos, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con un R⁹. En tales realizaciones específicas, R⁹, cuando sustituye el grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o alqueno, preferiblemente el alquilo, en R⁷ representa -OH.

En realizaciones preferidas, R⁸ es -H, o -alquilo C₁-C₅, estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes. Más preferiblemente, el alquilo en R⁸ es metilo, etilo, o butilo (que es más preferiblemente t-butilo). Como se ha observado anteriormente, el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alqueno, y heterocicloalquilo en R⁸ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes (y que son como se definieron anteriormente). En realizaciones preferidas, estos grupos no están sustituidos. En realizaciones alternativas, estos grupos en R¹ están sustituidos, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con un R⁹. En tales realizaciones específicas, R⁹, cuando sustituye el grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o alqueno, preferiblemente el alquilo, en R⁸ representa -OH.

En realizaciones preferidas, L³ representa alqueno C₁-C₅, preferiblemente etileno. Como se ha observado anteriormente, el alqueno, alqueno y alqueno en L³ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes (y que son como se definieron anteriormente). En realizaciones preferidas, estos grupos no están sustituidos.

En realizaciones preferidas, el heteroarilo en R¹ es triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, tiazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, oxadiazolilo, o tiadiazolilo, preferiblemente triazolilo, imidazolilo, piridinilo, tiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o tetrazolilo, más preferiblemente triazolilo, piridazinilo, o imidazolilo, y lo más preferiblemente piridazinilo o triazolilo, estando cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En realizaciones, el triazolilo en R¹ es un 1,2-3-triazolilo o un 1,2-4-triazolilo, lo más preferiblemente 1,2,3-triazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo, que como se ha observado anteriormente están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En la presente memoria, el término “imidazolilo” indica un radical monovalente de imidazol y cualquier tautómero del mismo. El imidazolilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En algunas realizaciones, el imidazolilo en R¹ es imidazol-1-ilo (es decir, unido por uno de sus átomos de nitrógeno), que, como se ha observado anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En la presente memoria, el término “pirazolilo” indica un radical monovalente de pirazol y cualquier tautómero del mismo. El pirazolilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En realizaciones, el pirazolilo en R¹ es pirazol-1-ilo (es decir, unido por uno de sus átomos de nitrógeno), que, como se ha observado anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En este caso, los términos “piridilo” y “piridinilo”, que son sinónimos, indican ambos un radical monovalente de piridina. El piridinilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En realizaciones, el piridinilo en R¹ es piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, que, como se ha observado anteriormente, están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

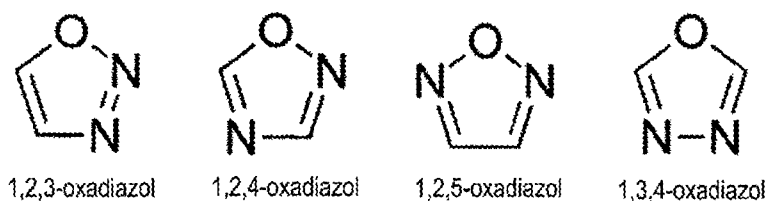
En la presente memoria, el término “tiazolilo” indica un radical monovalente de tiazol. El tiazolilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En realizaciones, el tiazolilo en R¹ es tiazol-2-ilo, que, como se ha observado anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En la presente memoria, los términos “pirimidinilo” indican un radical monovalente de pirimidina. El pirimidinilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En realizaciones, el pirimidinilo en R¹ es pirimidin-5-ilo, que, como se ha observado anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En la presente memoria, el término “tetrazolilo” indica un radical monovalente de tetrazol y cualquier tautómero del mismo. El tetrazolilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En algunas realizaciones, el tetrazolilo en R¹ es 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo o 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo, que, como se ha observado anteriormente, están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

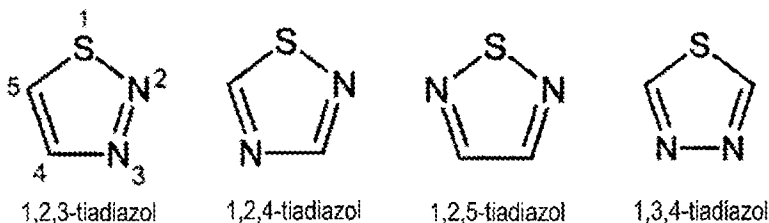
En la presente memoria, el término “pirazinilo” indica un radical monovalente de pirazina. El pirazinilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En la presente memoria, el término “piridazinilo” indica un radical monovalente de piridazina. El piridazinilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles.

En la presente memoria, el término “oxadiazolilo” indica un radical monovalente de oxadiazol y cualquier tautómero del mismo. El oxadiazol se define en la técnica como un compuesto heterocíclico de fórmula molecular C₂H₂N₂O. Hay cuatro isómeros del oxadiazol:



El oxadiazolilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En algunas realizaciones, el oxadiazolilo en R¹ es un 1,2,4-oxadiazolilo (un ejemplo del mismo está unido por el carbono entre los dos átomos de nitrógeno), que, como se ha observado anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En la presente memoria, el término “tiadiazolilo” indica un radical monovalente de tiadiazol y cualquier tautómero del mismo. El tiadiazol se define en la técnica como un compuesto heterocíclico de fórmula molecular C₂H₂N₂S. Hay cuatro isómeros del tiadiazol:



El tiadiazolilo puede unirse al resto de la molécula mediante cualquiera de sus átomos de anillo disponibles. En algunas realizaciones, el tiadiazolilo en R¹ es un 1,2,4-tiadiazolilo, que, como se ha observado anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes.

En realizaciones más preferidas, el heteroarilo en R¹ es un 1,2,3-triazolilo, un 1,2,4-triazolilo, un imidazolilo, un pirazolilo, un piridinilo, un piridazinilo, un tiazolilo, un pirimidinilo o un 1,2,3,4-tetrazolilo, preferiblemente un imidazolilo, un piridazinilo, o un 1,2,3-triazolilo, más preferiblemente un piridazinilo o 1,2,3-triazolilo.

En realizaciones aún más preferidas, el heteroarilo en R¹ es 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazolilo, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, tiazol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, o 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo, preferiblemente 1,3-imidazol-1-ilo, piridazin-3-ilo, o 1,2,3-triazol-1-ilo, más preferiblemente piridazin-3-ilo, o 1,2,3-triazol-1-ilo.

Como se ha observado anteriormente, el arilo y el heteroarilo en R¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes (y que son como se definieron anteriormente). En realizaciones preferidas, el arilo y el heteroarilo en R¹ no están sustituidos. En realizaciones alternativas, el arilo y el heteroarilo en R¹ están sustituidos, preferiblemente con uno o dos R⁹, más preferiblemente con un R⁹. En algunas realizaciones, R⁹ (particularmente cuando se sustituye el arilo y el heteroarilo en R¹) es -alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-OR¹¹, -cicloalquilo C₃-C₆-OR¹¹, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)OR¹¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)C(O)R¹¹, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰, o Si(alquilo C₁-C₅)₃, preferiblemente -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰, o Si(alquilo C₁-C₅)₃, más preferiblemente -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂, -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹, -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂, o Si(alquilo C₁-C₅)₃, y lo más preferiblemente Si(alquilo C₁-C₅)₃.

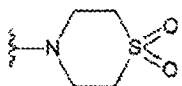
En algunas realizaciones, los restos de -alquilo C₁-C₆ en R⁹ son -C₁-C₄, preferiblemente -C₁-C₂, y más preferiblemente restos de -alquilo C₂; y/o los restos de -alquilo C₀-C₆ son -C₀-C₄, preferiblemente -C₀-C₂, y más preferiblemente -C₀ (es decir, el resto de alquilo está ausente) o restos de -alquilo C₂.

Como se observará anteriormente, las definiciones de R⁹ (generales y preferidas) se refieren a los grupos R¹⁰, R¹¹ y L⁴. En R⁹, los grupos R¹⁰, R¹¹ y L⁴ son como se han definido anteriormente.

En realizaciones más preferidas, R¹¹ es H, -alquilo C₁-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄ o -cicloalquilo C₃-C₇ o dos grupos R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, comprendiendo el heterocicloalquilo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de -O-, -N(R³)-, -S-, S(O) y S(O)₂.

En algunas realizaciones, el alquilo C₁-C₅ en R¹¹ es metilo, etilo, propilo (preferiblemente isopropilo), butilo (preferiblemente terc-butilo) o pentilo. En otras realizaciones, el alquinilo -C₂-C₅ en R¹¹ es -CH₂CH₂-C≡CH o -CH₂C≡CH. En realizaciones, el -fluoroalquilo C₁-C₄ en R¹¹ es -CF₃. En realizaciones, el cicloalquilo C₃-C₇ en R¹¹ es ciclopentilo. En otras realizaciones, los grupos alquilo y alquinilo en R¹¹ no están sustituidos.

En realizaciones, el heterocicloalquilo formado opcionalmente cuando dos grupos R¹¹ están unidos a un mismo átomo de nitrógeno es un heterocicloalquilo de 6 miembros. En realizaciones, el heterocicloalquilo comprende uno o más, preferiblemente uno, heteroátomos adicionales. Preferiblemente, este heteroátomo es -SO₂. En las realizaciones más preferidas, el heterocicloalquilo es



En otras realizaciones preferidas, R¹⁰ es -alquilo C₁-C₅, -alquinilo C₂-C₅, -fluoroalquilo C₁-C₄, o -cicloalquilo C₃-C₇. En algunas realizaciones, el alquilo C₁-C₅ en R¹⁰ es metilo, etilo, propilo (preferiblemente isopropilo), butilo (preferiblemente terc-butilo) o pentilo. En otras realizaciones, el -alquinilo C₂-C₅ en R¹⁰ es -CH₂CH₂-C≡CH o -CH₂C≡CH. En realizaciones, el -fluoroalquilo C₁-C₄ en R¹⁰ es -CF₃. En realizaciones, el cicloalquilo C₃-C₇ en R¹⁰ es ciclopentilo. En otras realizaciones, los grupos alquilo y alquinilo en R¹⁰ no están sustituidos.

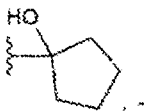
En otras realizaciones, L⁴ representa alquileno C₁-C₅, preferiblemente etileno.

En realizaciones, in alquilo C₁-C₆-OR¹¹ en R⁹, R¹¹ representa H. En realizaciones, en -cicloalquilo C₃-C₆-OR¹¹ in R⁹, R¹¹ representa H. En realizaciones, en -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂ en R⁹, ambos grupos R¹¹ representan metilo o un grupo R¹¹ representa H y el otro representa propilo (preferiblemente isopropilo), butilo (preferiblemente terc-butilo), o ciclopentilo. En realizaciones, en - alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹ en R⁹, N(R¹¹) representa NH, L⁴ representa etileno y/o OR¹¹ representa OH. En realizaciones, en -alquilo C₀-C₆-C(O)OR¹¹ en R⁹, R¹¹ representa etilo o terc-butilo. En realizaciones, en -alquilo C₀-C₆-C(O)N(R¹¹)₂ en R⁹, un R¹¹ representa H y el otro representa un alquinilo, preferiblemente -CH₂-C≡CH. En realizaciones, en -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂ en R⁹, ambos grupos R¹¹ representan H, o un grupo R¹¹ representa H y el otro representa metilo, o ambos R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman

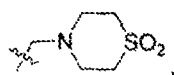


En realizaciones, en -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)C(O)R¹¹ en R⁹, N(R¹¹) representa NH y/o C(O)R¹¹ representa un C(O)-alquino, preferiblemente C(O)-CH₂CH₂-C≡CH. En realizaciones, en -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁰ en R⁹, N(R¹¹) representa NH y/o S(O)₂R¹⁰ representa S(O)₂Me o S(O)₂CF₃.

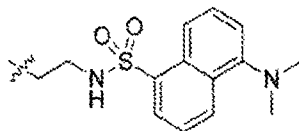
En las realizaciones más preferidas, R⁹ (especialmente cuando se sustituye el arilo o el heteroarilo en R¹) representa Me, -SiMe₃, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₄OH, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHMe, -C(O)OEt,



(CH₂)₂O-C(O)NMe₂, -(CH₂)₂NH-SO₂-Me, -(CH₂)₂NH-SO₂-CF₃, -(CH₂)₂O-C(O)NH-(CH₂)₂OMe, -(CH₂)₂O-C(O)NH-isopropilo, -(CH₂)₂O-C(O)NH-ciclopentilo,

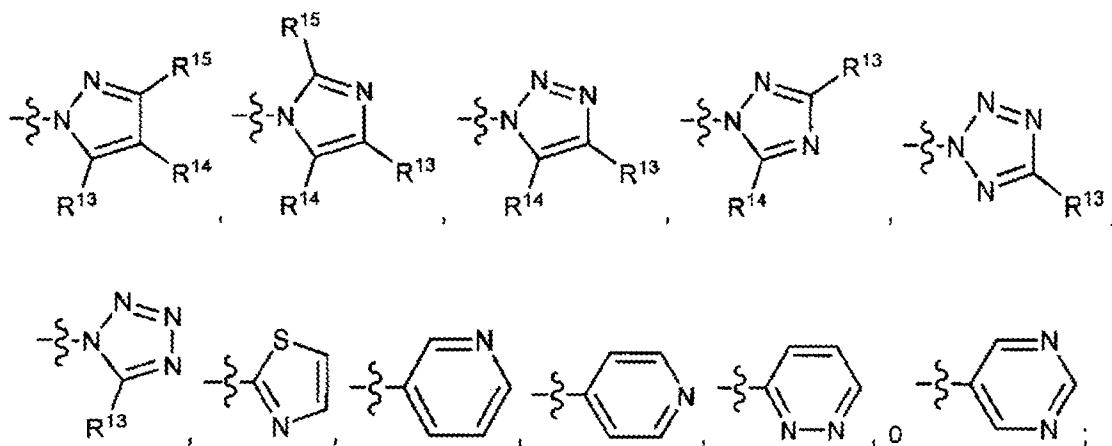


$-(CH_2)_4-C(O)-NH-CH_2-C\equiv CH$, $-(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_2-C\equiv CH$, o



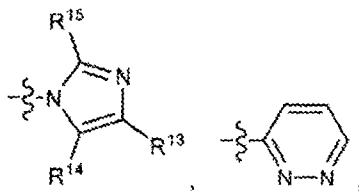
5

En realizaciones preferidas, el heteroarilo en R^1 es:



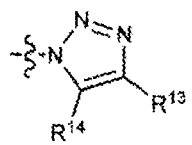
10

preferiblemente



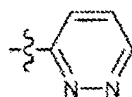
15

o

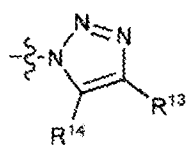


20

y más preferiblemente



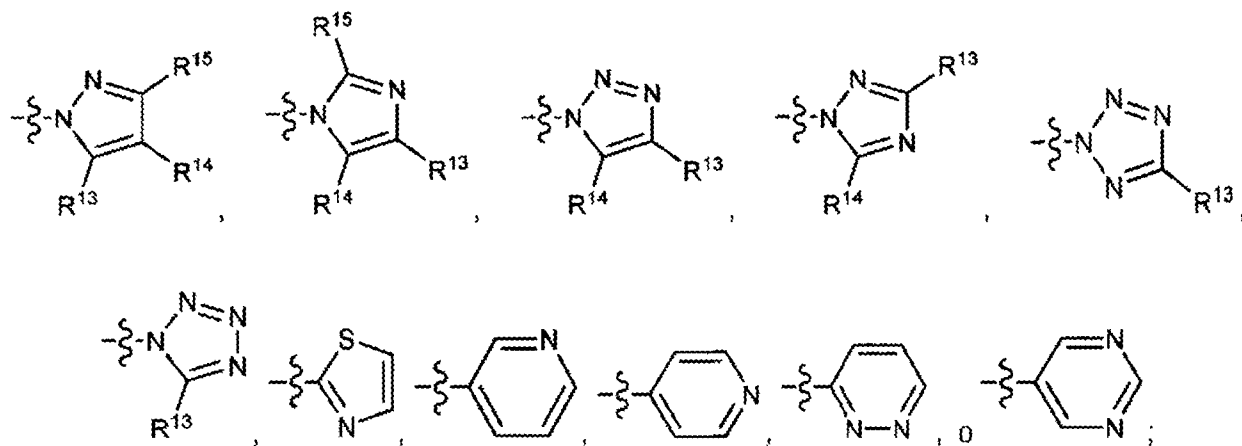
o



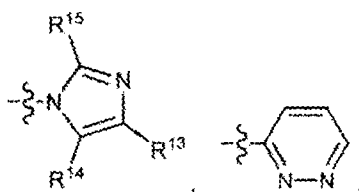
25

en donde R^{13} , R^{14} y R^{15} son independientemente H o R^9 , en donde R^9 es como se define en la presente memoria (incluida la definición general y sus realizaciones preferidas).

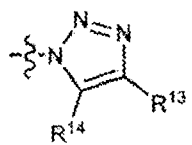
En general, en realizaciones más preferidas, R^1 representa $-N_3$, $-C(O)-N(H)-CH_2-C\equiv CH$, $-OH$, $-OC(O)-(N\text{-morfolina})$, $-O-C(O)-NMe_2$, $-O-C(O)-NEt_2$, $-N(H)C(O)H$, $-N(H)-C(O)O\text{-terc-butilo}$; $-N(H)-C(O)-(CH_2)_2OH$, $-N(H)-C(O)-(CH_2)_2OC(O)NMe_2$,



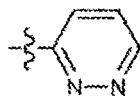
preferiblemente



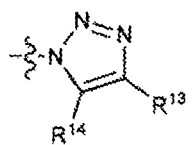
o



y más preferiblemente



o



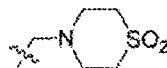
en donde R^{13} , R^{14} y R^{15} son independientemente H o R^9 , en donde R^9 es como se define en la presente memoria (incluida la definición general y sus realizaciones preferidas).

En realizaciones preferidas, R^{13} representa H, Me, $SiMe_3$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_4OH$, $-C(O)OEt$, $-CH_2NHMe$,



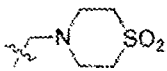
-CH₂NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₄-C(O)-NH-C≡CH, -(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₂-C≡CH, -(CH₂)₂OCONMe₂, -(CH₂)₂O-C(O)NH-(CH₂)₂OMe, -(CH₂)₂O-C(O)NH-isopropilo, -(CH₂)₂O-C(O)NH-terc-butilo, o-(CH₂)₂O-C(O)NH-ciclopentilo, preferiblemente H, -(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₂-C≡CH, -(CH₂)₂OCONMe₂, -(CH₂)₂O-C(O)NH-isopropilo, -(CH₂)₂O-C(O)NH-ciclopentilo, -(CH₂)₂O-C(O)NH-(CH₂)₂OMe,

5



o -SiMe₃, más preferiblemente H o -SiMe₃, y lo más preferiblemente H.

10 En realizaciones preferidas, R¹⁴ representa H, -C(O)OEt, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, o

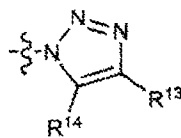


preferiblemente H.

15

En realizaciones preferidas, R¹⁵ representa H, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₂OC(O)-NMe₂, -(CH₂)₂NH-SO₂Me, o -(CH₂)₂NH-SO₂CF₃, preferiblemente H, -(CH₂)₂OCONMe₂, -(CH₂)₂NH-SO₂Me, o -(CH₂)₂NH-SO₂CF₃, más preferiblemente H o -(CH₂)₂OCONMe₂, y lo más preferiblemente H.

20 En realizaciones más preferidas, especialmente cuando R¹ es



– tanto R¹³ como R¹⁴ son H;

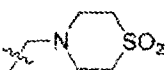
25

–R¹³ es R⁹, en donde R⁹ es como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y R¹⁴ es H;

– tanto R¹³ como R¹⁴ son -C(O)OEt;

30 – tanto R¹³ como R¹⁴ son -CH₂OH; o

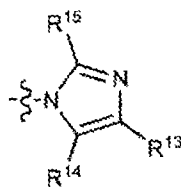
– R¹³ es H y R¹⁴ es



35

lo más preferiblemente tanto R¹³ como R¹⁴ son H.

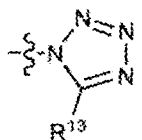
En otras realizaciones preferidas, especialmente cuando R¹ es



40

R¹³ y R¹⁴ son H, y R¹⁵ es H, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₂OC(O)-NMe₂, -(CH₂)₂NH-SO₂Me, o -(CH₂)₂NH-SO₂CF₃, preferiblemente H.

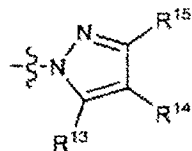
45 En otras realizaciones preferidas, especialmente cuando R¹ es



R¹³ es H.

En otras realizaciones preferidas, especialmente cuando R¹ es

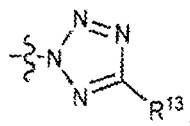
5



R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ son cada uno H.

En otras realizaciones preferidas, especialmente cuando R¹ es

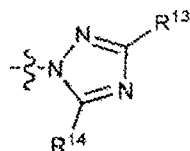
10



R¹³ es H o metilo.

En otras realizaciones preferidas, especialmente cuando R¹ es

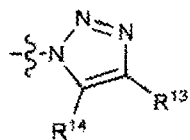
15



, R¹³ es H o metilo y R¹⁴ es H.

En otras realizaciones preferidas, especialmente cuando R¹ es

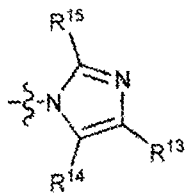
20



R¹³ y R¹⁴ son cada uno H.

En otras realizaciones preferidas, especialmente cuando R¹ es

25



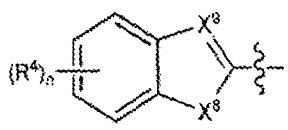
R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ son cada uno H.

En algunas realizaciones de los compuestos de la Fórmula I:

35

X¹ es -N=, X² es un enlace covalente, X³ es -C(R²)=, X⁴ es -O- o -S-, y X⁵ es -C(R³)=, en donde

R² representa arilC(R³)=C(H)-, heteroarilC(R³)=C(H)-, heteroarilo-, o



en donde:

5 el grupo arilo y el grupo heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^4 , que son iguales o diferentes;

n representa un número entero de 0 a 3;

10 X^8 representa $-NH-$, o $-O-$; y

X^9 es $-CH=$;

15 R^3 representa independientemente $-H$, --alquilo C_1-C_5 , --fluoroalquilo C_1-C_4 o --cicloalquilo C_3-C_7 , estando el alquilo opcionalmente sustituido con $-OR^6$;

R^4 representa independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-S(O)_2R^5$, $-CN$, $-C(O)OR^3$, $-NO_2$, $-OR^3$, $-C(R^3)_2OH$, $-N_3$, o $-R^3$;

20 R^5 representa independientemente --alquilo C_1-C_5 , --fluoroalquilo C_1-C_4 o --cicloalquilo C_3-C_7 , estando el alquilo opcionalmente sustituido con $-OR^6$;

R^6 es $-H$;

L^1 representa $-CHR^3-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH=CH-$ o $-CH_2-O-CH_2-$;

25 L^2 representa un enlace covalente, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, o $-S-$;

X^6 y X^7 representan independientemente $-CH=$ o $-N=$;

30 m es un número entero de 1 a 4; y

R^1 representa heteroarilo o $-N(R^7)C(O)R^7$, estando el heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^9 , que son iguales o diferentes, en donde:

35 R^7 representa independientemente --alquilo C_1-C_5 ;

R^9 representa independientemente --alquilo C_1-C_6 , --alquilo $C_0-C_6-OR^{11}$, --alquilo $C_1-C_6-OC(O)N(R^{11})_2$, --alquilo $C_0-C_6-C(O)N(R^{11})_2$, --alquilo $C_1-C_6-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, o $-Si(\text{alquilo } C_1-C_5)_3$;

40 R^{10} representa independientemente --alquilo C_1-C_5 , --alquinilo C_2-C_5 , o --cicloalquilo C_3-C_7 , estando el alquilo, alquinilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con $-OR^6$;

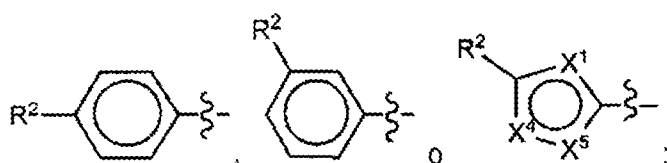
R^{11} representa independientemente --alquilo C_1-C_5 , --alquinilo C_2-C_5 , o --cicloalquilo C_3-C_7 , estando el alquilo, alquinilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con $-OR^6$, o

45 cuando dos grupos R^{11} están unidos a un mismo átomo de nitrógeno, entonces los dos grupos R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, comprendiendo el heterocicloalquilo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre $-O-$, $-N(R^3)-$, $-S-$, $-S(O)-$ y $-SO_2-$

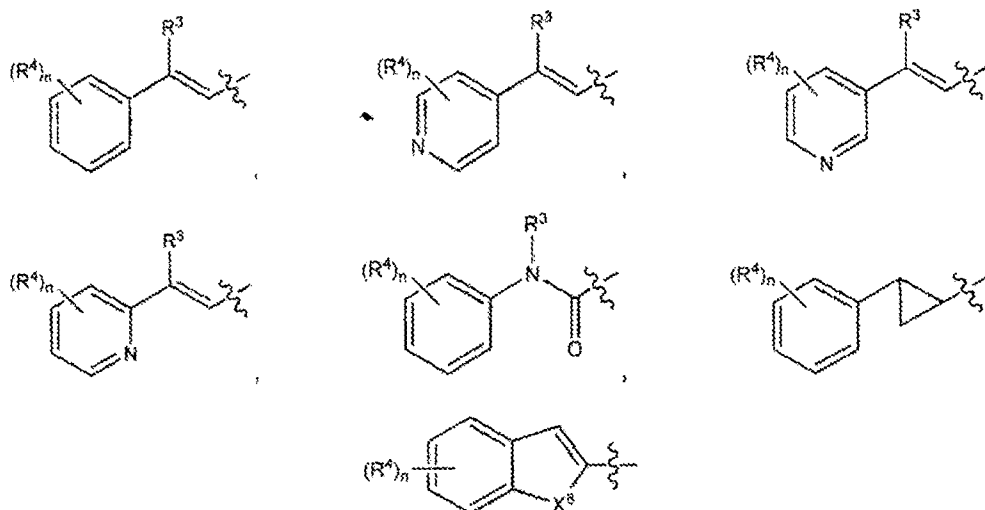
50 En realizaciones adicionales:



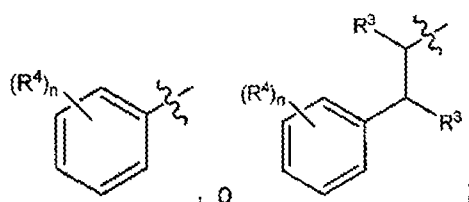
55 representa



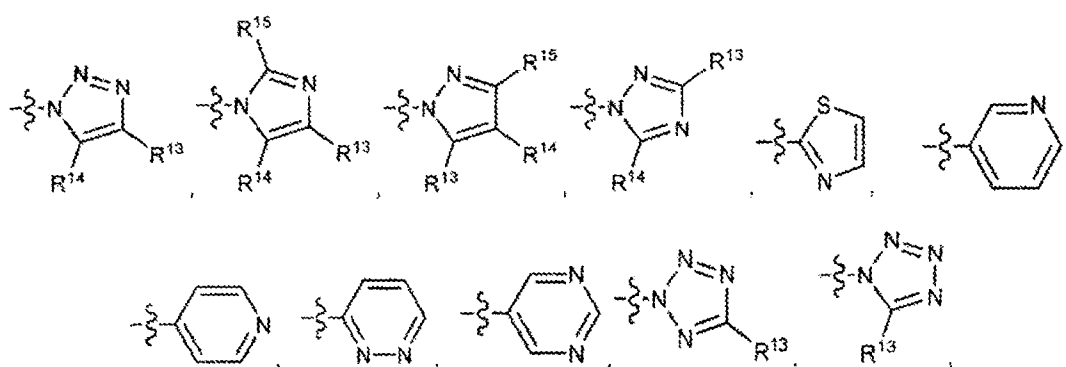
en donde R² representa:



R³OC(O)-,

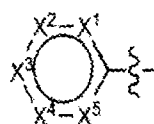


y R¹ representa:

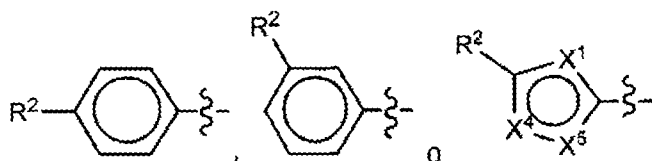


OH, -OC(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(O)OR⁸, -N(R⁷)C(O)-L³-OR⁷, o -N(R⁷)C(O)-L³-OC(O)N(R⁷)₂, en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente H o R⁹.

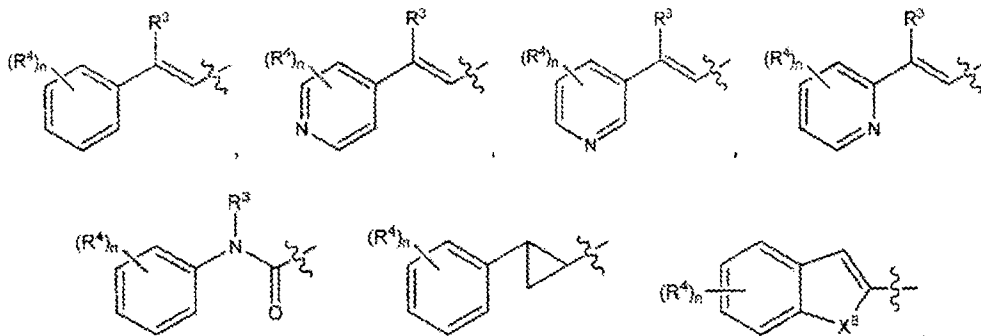
En realizaciones preferidas:



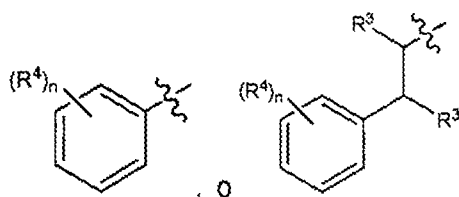
representa



5 en el que X^1 es -N=, X^4 es -O- o -S-, y X^5 es -CH=; en donde R^2 representa:

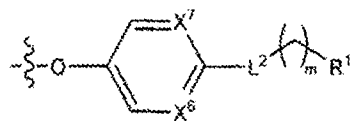


10 $R^3OC(O)-$,

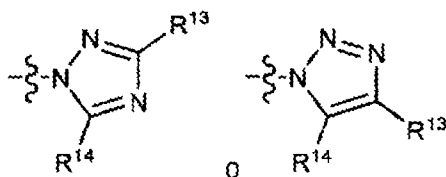


15 en donde R^3 es H o -alquilo C_1-C_3 , y n es 0, o n es 1 a 3 y R^4 independientemente en cada ocurrencia representa:

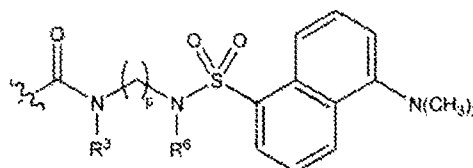
- F, Cl, Br, I, $-SR^3$, $-SOR^5$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2N(R^3)_2$, CN, $-C(O)OR^3$, NO_2 , $-C(O)NH_2$, $-OR^3$, $-C(R^3)_2OH$, $-C(O)NH-CH_2-C\equiv CH$, OH, OMe, OCF_3 , CH_2OH , $-N(R^3)_2$, N_3 , y $-R^3$;



25 en donde X^6 y X^7 representan cada uno -CH=, L^2 es un enlace covalente, m es 4 y R^1 es



en donde R^{13} y R^{14} son cada uno H; o



en donde R^3 es H, p es 2 y R^6 es H;

5 L^1 representa $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, o $-\text{CH}_2-$;

L^2 representa un enlace covalente, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{S}-$, o $-\text{CH}_2\text{O}-$;

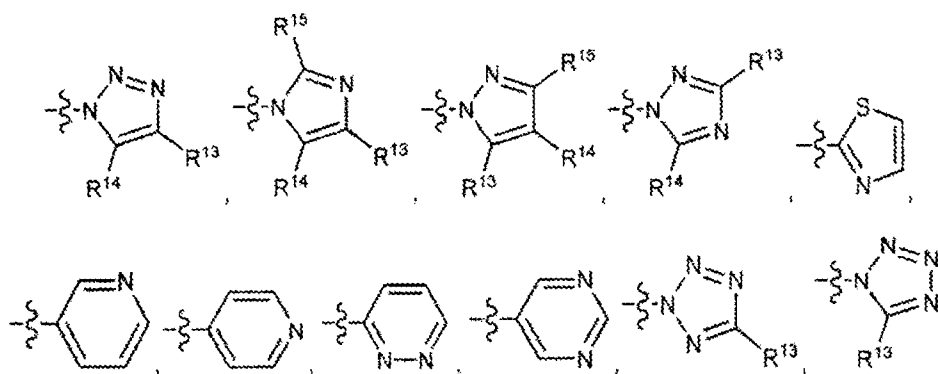
X^6 y X^7 representan cada uno $-\text{CH}=\text{}$ o uno de X^6 y X^7 representa $-\text{CH}=\text{}$ y el otro representa $-\text{N}=\text{}$;

10

m es un número entero de 1 a 4; y

R^1 representa

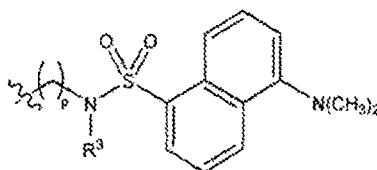
15



20

OH, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{L}^3-\text{OR}^7$, o $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{L}^3-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, en donde: R^{13} , R^{14} y R^{15} son independientemente H, metilo, -alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OR}^{11}$, -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-OR}^{11}$, -alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})-\text{L}^4-\text{OR}^{11}$, -alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N}(\text{R}^{11})_2$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{SiMe}_3$, o

25

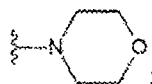


en donde R^3 es -H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ o -fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, p es un número entero de 1 a 6;

L^3 representa alquileno $\text{C}_1\text{-C}_5$;

30

R^7 representa independientemente -H o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, o los dos grupos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo que es



35

R^8 representa -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$;

L^4 representa -alquileno $\text{C}_1\text{-C}_5$;

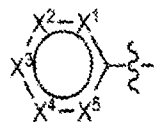
40

R^{10} representa -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, -alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_5$, o -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$; y

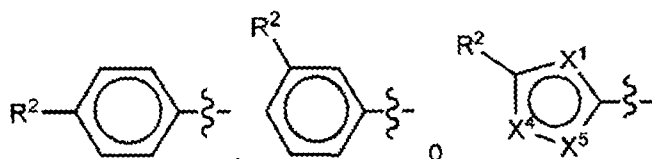
R^{11} es -H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, -alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_5$, o -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ o dos grupos R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterocicloalquilo de 5-7 miembros que es



En realizaciones más preferidas:

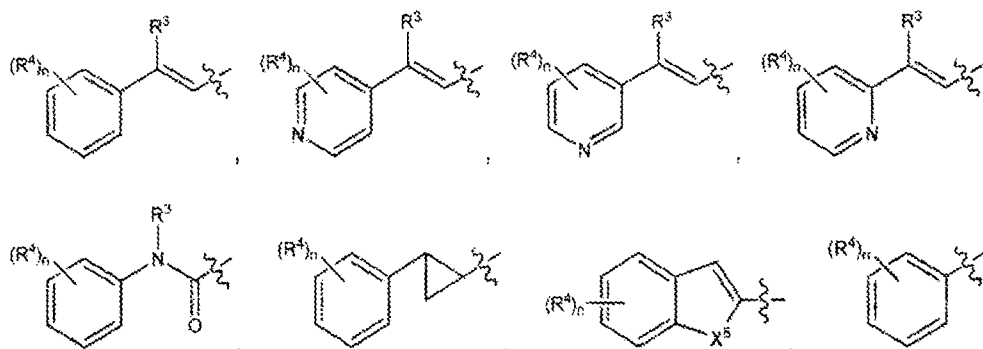


representa

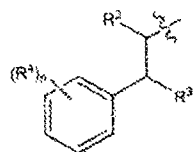


en el que X¹ es -N=, X⁴ es -O- o -S-, y X⁵ es -CH=;

en donde R² representa:

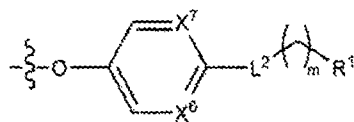
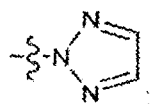


R³OC(O)-, o

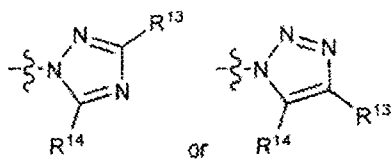


en donde R³ es H o metilo, X⁸ es -NH-, -O-, o -S-, y o bien n es 0, o n es 1 a 3 y R⁴ independientemente en cada aparición representa:

— F, Cl, Br, -S(O)₂Me, CN, -CO₂Me, NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-CH₂-C≡CH, -OH, -OMe, -OCF₃, -CH₂OH, -NH₂, N₃, CF₃, -C≡CH;

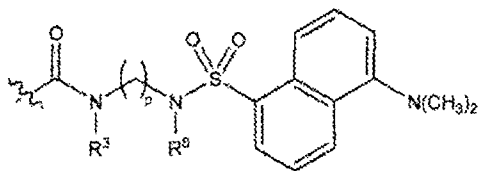


en donde X⁶ y X⁷ representan cada uno -CH=, L² es un enlace covalente, m es 4 y R¹ es



en donde R^{13} y R^{14} son cada uno H; o

5



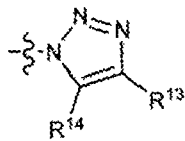
en donde R^3 es H, p es 2 y R^6 es H;

10 L^1 representa $-\text{CH}_2\text{-O}-$, $-\text{CH}_2\text{-NH}-$, $-\text{C(O)NH}-$, $-\text{CH=CH}-$, $-\text{CH}_2\text{-S}-$, o $-\text{CH}_2-$;

X^6 y X^7 representan cada uno $-\text{CH=}$ o uno de X^6 y X^7 representa $-\text{CH=}$ y el otro es $-\text{N=}$;

15 L^2 representa un enlace covalente y m es 3 o 4, o L^2 representa $-\text{C(O)-}$, $-\text{CH(OH)-}$, o $-\text{S-}$ y m es 3, o L^2 representa $-\text{CH}_2\text{-O-}$ y m es 2; y

R^1 representa



20

en donde R^{14} es H y R^{13} se selecciona de

◦ H, metilo,

25 ◦ -alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OR}^{11}$, en donde alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ es etilo o butilo y R^{11} es H,

◦ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-OR}^{11}$, en donde el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ es ciclopentilo y R^{11} es H,

◦ -alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-C(O)OR}^{11}$, en donde alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ es alquilo C_0 (es decir, ausente) y R^{11} es etilo,

30

◦ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OC(O)N(R}^{11})_2$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo y ambos grupos R^{11} son metilo, o un grupo R^{11} es isopropilo o ciclopentilo y el otro grupo R^{11} es H,

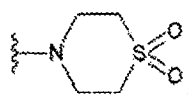
◦ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OC(O)N(R}^{11})\text{-L}^4\text{-OR}^{11}$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo, $\text{N(R}^{11})$ es NH, L^4 es etilo, y $-\text{OR}^{11}$ es $-\text{OMe}$,

35

◦ -alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-C(O)N(R}^{11})_2$, en donde el alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ es butilo y un grupo R^{11} es $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, y el otro grupo R^{11} es H,

o - alquilo $\text{C}^1\text{-C}^6\text{-N(R}^{11})_2$, en donde el alquilo $\text{C}^1\text{-C}^6$ es metilo y ambos R^{11} son H, o un R^{11} es H y el otro R^{11} es metilo, o los dos grupos R^{11} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5-7 miembros que es

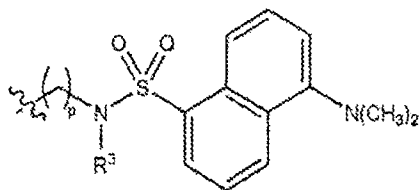
40



45 o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N(R}^{11})\text{C(O)R}^{11}$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo, $\text{N(R}^{11})$ es NH, y C(O)R^{11} es $\text{C(O)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$,

◦ $-\text{SiMe}_3$, y

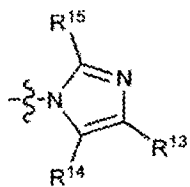
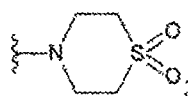
◦



en donde R^3 es -H y p es 2;

o tanto R^{13} como R^{14} son CO_2Et o CH_2OH ;

o R^{13} es H y R^{14} es alquilo $\text{C}^1\text{-C}^6\text{-N}(\text{R}^{11})_2$ en donde el alquilo $\text{C}^1\text{-C}^6$ es metilo y los dos grupos R^{11} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5-7 miembros que es



—

en donde R^{13} y R^{14} son H y R^{15} se selecciona entre:

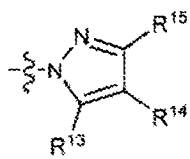
• H,

o -alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OR}^{11}$ en donde el alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6$ es etilo y R^{11} es H,

o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OC(O)N}(\text{R}^{11})_2$ en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo y ambos grupos R^{11} son metilo,

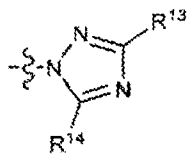
o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N}(\text{R}^{11})_2$ en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo y ambos grupos R^{11} son H, y

o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N}(\text{R}^{11})\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo, R^{11} es H, y R^{10} es Me o SO_2CF_3 ;



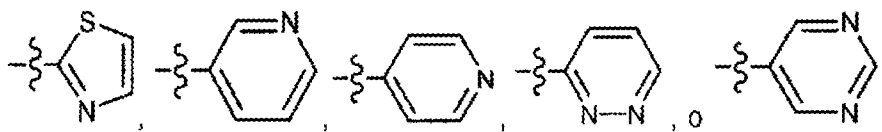
—

en donde R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno H;

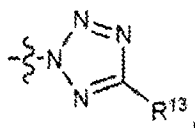


—

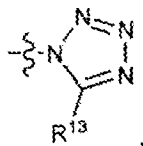
en donde R^{13} es H o metilo y R^{14} es H;



—



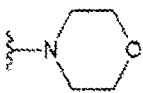
en donde R^{13} es H o metilo;



en donde R^{13} es H;

OH;

$-OC(O)N(R^7)_2$, en donde ambos R^7 son metilo o etilo o los dos grupos R^7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo que es



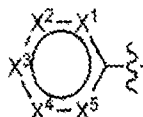
$-N(R^7)C(O)R^7$, en donde R^7 es H en cada ocurrencia;

$-N(R^7)C(O)OR^8$, en donde R^7 es H y R^8 es terc-butilo;

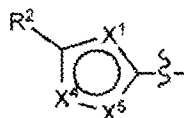
$-N(R^7)C(O)-L^3-OR^7$, en donde $N(R^7)$ es NH, L^3 es etileno, y OR^7 es OH; o

$-N(R^7)C(O)-L^3-OC(O)N(R^7)_2$, en donde $-N(R^7)C(O)-$ es $-NHC(O)-$, L^3 es etileno, y $N(R^7)_2$ es NH_2 .

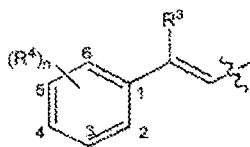
En realizaciones aún más preferidas:



representa



en el que X^1 es $-N=$, X^4 es $-O-$ o $-S-$, y X^5 es $-CH=$; en donde R^2 representa:



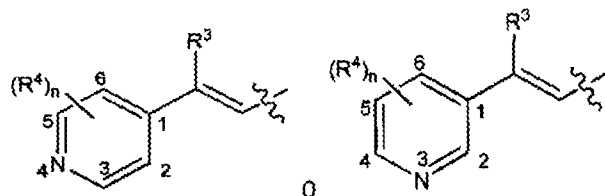
en donde R^3 es H y

n es 0;

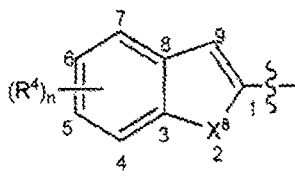
n es 3 y R^4 está situado en las posiciones 3, 4, y 5 y es F en cada ocurrencia;

n es 2 y R^4 está situado en las posiciones 2 y 4 y se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre F, Cl, Br, SO_2Me , CN, CO_2Me , NO_2 , OMe, OCF_3 , N_3 , y CF_3 ;

- n es 2 y R^4 está situado en las posiciones 3 y 4 y es F en cada ocurrencia; o
- n es 1 y R^4 está situado en la posición 2 o 4 y se selecciona de F, Cl, Br, CN, CO₂Me, NO₂, OH, OCF₃, CH₂OH, y CF₃;



en donde R^3 es H y n es 0, o n es 1 y R^4 está ubicado en la posición 2 y es F, o



en donde X^8 es -NH-, -O-, o -S-, y

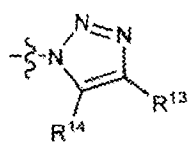
- n es 0;
- n es 2 y R^4 está situado en las posiciones 5 y 7 y es F en cada ocurrencia; o
- n es 1 y R^4 está situado en la posición 5 o 6 y es F o NO₂;

L^1 representa -CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-NH-, o -CH=CH-;

X^6 y X^7 representan cada uno -CH= o uno de X^6 y X^7 representa -CH= y el otro es -N=;

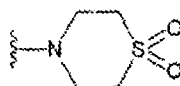
L^2 representa un enlace covalente y m es 4, o L^2 representa -C(O)-, -CH(OH)-, o -S- y m es 3, o L^2 representa -CH₂-O- y m es 2; y

R^1 representa



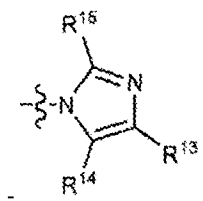
en donde R^{14} es H y R^{13} se selecciona entre:

- H, metilo,
- -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂, en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo y ambos grupos R¹¹ son metilo, o un grupo R¹¹ es isopropilo o ciclopentilo y el otro grupo R¹¹ es H,
- -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹, en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo, N(R¹¹) es NH, L⁴ es etilo, y -OR¹¹ es -OMe,
- -alquilo C₀-C₆-C(O)N(R¹¹)₂, en donde el alquilo C₀-C₆ es butilo y un grupo R¹¹ es -CH₂-C≡CH, y el otro grupo R¹¹ es H,
- o -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂, en donde el alquilo C₁-C₆ es metilo y los dos grupos R¹¹ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo que es



, y

o $-\text{SiMe}_3$;

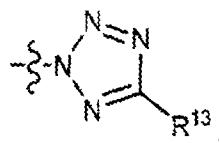
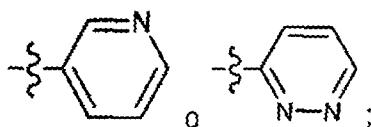


en donde R^{13} y R^{14} son H y R^{15} se selecciona entre:

o H,

o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-OC(O)N(R}^{11})_2$ en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo y ambos grupos R^{11} son metilo, y

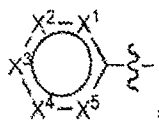
o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N(R}^{11})\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es etilo, R^{11} es H, y R^{10} es Me o CF_3 ;



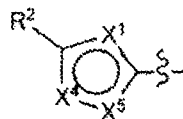
en donde R^{13} es H; o

$-\text{N(R}^7)\text{C(O)-L}^3\text{-OC(O)N(R}^7)_2$, en donde $-\text{N(R}^7)\text{C(O)-}$ es $-\text{NHC(O)-}$, L^3 es etileno, y $\text{N(R}^7)_2$ es NH_2 .

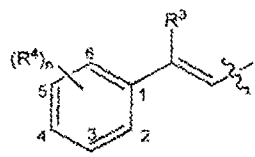
En otras realizaciones preferidas:



representa



en el que X^1 es $-\text{N}=\text{}$, X^4 es $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, y X^5 es $-\text{CH}=\text{}$; en donde R^2 representa:



en donde R^3 es H y

o n es 0;

o n es 3 y R^4 está situado en las posiciones 3, 4 y 5 y es F en cada ocurrencia;

◦ n es 2 y R⁴ está situado en las posiciones 2 y 4 y es:

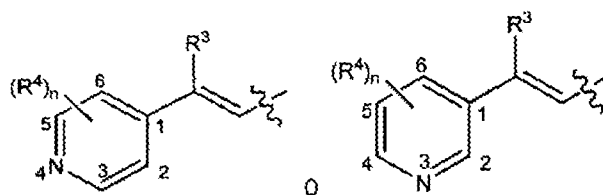
• F en la posición 2 y F, Cl, Br, SO₂Me, CN, CO₂Me, NO₂, OMe, OCF₃, N₃, o CF₃ en la posición 4;

• Cl en la posición 2 y F en la posición 4; o

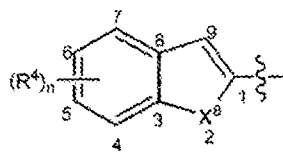
• Cl en las posiciones 2 y 4;

◦ n es 2 y R⁴ está situado en las posiciones 3 y 4 y es F en cada ocurrencia; o

◦ n es 1 y R⁴ está situado en la posición 2 o 4 y se selecciona de F, Cl, Br, CN, CO₂Me, NO₂, OH, OCF₃, CH₂OH, y CF₃;



en donde R³ es H y n es 0 o n es 1 y R⁴ está ubicado en la posición 2 y es F, o



en donde X⁸ es -NH-, -O-, o -S-, y

◦ n es 2 y R⁴ está situado en las posiciones 5 y 7 y es F en cada ocurrencia; o

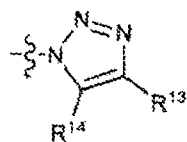
◦ n es 1 y R⁴ está situado en la posición 5 o 6 y es F o NO₂;

L¹ representa -CH₂-O-, -CH₂-NH-, o -CH=CH-;

X⁶ y X⁷ representan cada uno -CH=;

L² representa un enlace covalente y m es 4, o L² representa -C(O)-, -CH(OH)-, o -S- y m es 3; y

R¹ representa



en donde R¹⁴ es H y R¹³ se selecciona de

◦ H, metilo,

◦ -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂, en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo y ambos grupos R¹¹ son metilo, o un grupo R¹¹ es isopropilo o ciclopentilo y el otro grupo R¹¹ es H,

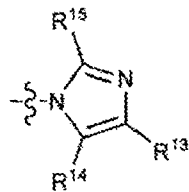
◦ -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)-L⁴-OR¹¹, en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo, N(R¹¹) es NH, L⁴ es etilo, y -OR¹¹ es -OMe,

o -alquilo C₁-C₆-N(R¹¹)₂, en donde el alquilo C₁-C₆ es metilo y los dos grupos R¹¹ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo que es

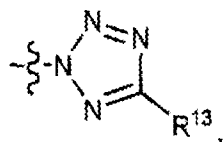
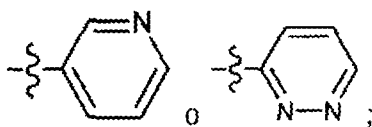


, y

5 ◦ -SiMe₃;



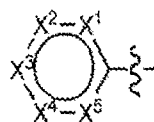
10 en donde R¹³ y R¹⁴ son H y R¹⁵ es H o -alquilo C₁-C₆-OC(O)N(R¹¹)₂ en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo y ambos grupos R¹¹ son metilo;



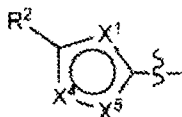
15 en donde R¹³ es H; o

—N(R⁷)C(O)-L³-OC(O)N(R⁷)₂, en donde -N(R⁷)C(O)- es -NHC(O)-, L³ es etileno, y N(R⁷)₂ es NH₂.

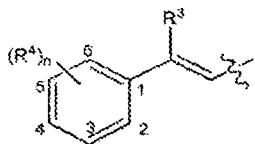
En aun otras realizaciones preferidas:



20 representa



25 en el que X¹ es -N=, X⁴ es -O-, y X⁵ es -CH=; en donde R² representa:

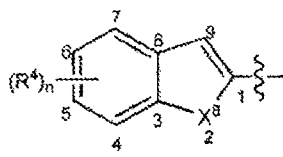


30 en donde R³ es H y

◦ n es 2 y R⁴ está situado en las posiciones 2 y 4 y es F en la posición 2 y F, Cl, Br, SO₂Me, CN, CO₂Me, NO₂, OCF₃, o CF₃ en la posición 4;

35 ◦ n es 2 y R⁴ está situado en las posiciones 3 y 4 y es F en cada ocurrencia; o

◦ n es 1 y R⁴ está situado en la posición 4 y es CN o CO₂Me; o



5

en donde X⁸ es -NH- o -O-, y

◦ n es 2 y R⁴ está situado en las posiciones 5 y 7 y es F en cada ocurrencia; o

10 ◦ n es 1 y R⁴ está situado en la posición 5 o 6 y es F o NO₂;

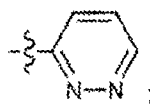
L¹ representa -CH₂-O-;

X⁶ y X⁷ representan cada uno -CH=;

15

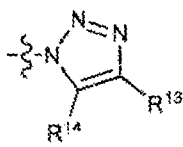
L² representa un enlace covalente y m es 4, o L² representa -C(O)-, -CH(OH)-, o -S- y m es 3; y

R¹ representa:



20

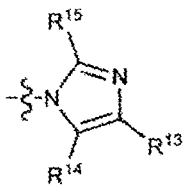
—



—

en donde R¹⁴ es H y R¹³ es H o -SiMe₃; o

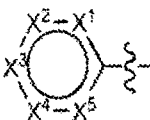
25



—

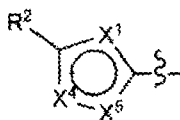
en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno H.

30 En aun otras realizaciones preferidas:

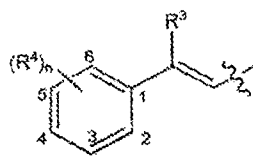


representa

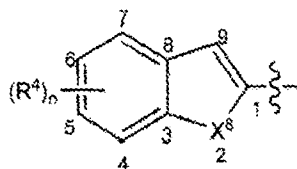
35



en el que X¹ es -N=, X⁴ es -O-, y X⁵ es -CH=; en donde R² representa:



en donde R^3 es H, n es 2 y R^4 está ubicado en las posiciones 2 y 4, y es F en la posición 2 y F, Cl, Br, SO_2Me , CN, CO_2Me , NO_2 , OCF_3 , o CF_3 en la posición 4; o



en donde X^8 es $-NH-$, y

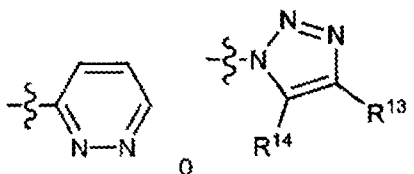
- n es 2 y R^4 está situado en las posiciones 5 y 7 y es F en cada ocurrencia; o
- n es 1 y R^4 está situado en la posición 5 o 6 y es F o NO_2 ;

L^1 representa $-CH_2-O-$;

X^6 y X^7 representan cada uno $-CH=$;

L^2 representa un enlace covalente y m es 4, o L^2 representa $-S-$ y m es 3; y

R^1 representa



en donde R^{13} y R^{14} son cada uno H.

En realizaciones, el compuesto es uno de los siguientes (en los que los números del compuesto corresponden a los usados en el ejemplo 6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo que solo los compuestos 3A, 10, 38, 40, 65, 71, 81, 120-122, 125, 130, 138, 141 y 147 del ejemplo 6 son compuestos de la invención:

- Compuesto 1: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-trifluorometil)estiril)oxazola;
- Compuesto 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-trifluorometoxi)estiril)oxazola;
- Compuesto 3A: (E)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)-4-((4-(4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazola;
- Compuesto 3B: (E)-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol;
- Compuesto 4: (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol;
- Compuesto 5: (E)-4-(1-(4-(4-((2-(4-trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butan-1-ol;
- Compuesto 6: (E)-dietil 1-(4-(4-((2-(4-trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxilato;
- Compuesto 7: (E)-N-metil-1-(1-(4-(4-((2-(4-trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina;

- Compuesto 8: (E)-1-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopentanol;
- 5 • Compuesto 9: (E)-1-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-diil)dimetanol;
- Compuesto 10: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)thiomorfolina;
- 10 • Compuesto 11: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)oxazol;
- Compuesto 12: (E)-N-(prop-2-yn-1-il)-5-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamida;
- 15 • Compuesto 13: (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanamina;
- Compuesto 14: (E)-N-(2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo)pent-4-inamida;
- 20 • Compuesto 15: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tiomorfolina;
- Compuesto 16: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butan-1-ona;
- 25 • Compuesto 17: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butan-1-ol;
- 30 • Compuesto 18: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-((2-(4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butan-1-ona;
- Compuesto 19: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-((2-(4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butan-1-ol;
- 35 • Compuesto 20: (E)-1-(4-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona;
- Compuesto 21: (E)-1-(4-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ol;
- 40 • Compuesto 22: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona;
- 45 • Compuesto 23: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ol;
- Compuesto 24: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona;
- 50 • Compuesto 25: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ol;
- Compuesto 26: (E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil)anilina;
- 55 • Compuesto 27: (E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metil)anilina;
- Compuesto 28: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol;
- 60 • Compuesto 29: (E)-N-(4-(4-hidroxibutil)fenilo)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxamida;
- Compuesto 30: (E)-N-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenilo)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxamida;

- Compuesto 31: (E)-5-(dimetiamino)-N-(2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butilo)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)naftaleno-1-sulfonamida;
- 5 • Compuesto 32: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil-2-(4-metoxiestiril)oxazola;
- Compuesto 33: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-bromoestiril)oxazol;
- Compuesto 34: dietilcarbamato de (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butilo;
- 10 • Compuesto 35: (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil morfolina-4-carboxilato;
- Compuesto 36: dimetilcarbamato de (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butilo;
- 15 • Compuesto 37: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzonitrilo;
- Compuesto 38: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-chloroestiril)oxazol;
- Compuesto 39: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-fluoroestiril)oxazol;
- 20 • Compuesto 40: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-nitroestiril)oxazol;
- Compuesto 41: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoroestiril)oxazol;
- 25 • Compuesto 42: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-nitroestiril)oxazol;
- Compuesto 43: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(3-nitroestiril)oxazol;
- Compuesto 44: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- 30 • Compuesto 45: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2,4-difluoroestiril)oxazol;
- Compuesto 46: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2,6-difluoroestiril)oxazol;
- 35 • Compuesto 47: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-estiriloxazol;
- Compuesto 48: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- Compuesto 49: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- 40 • Compuesto 50: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- Compuesto 51: (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-imidazol-2-il)etanol;
- 45 • Compuesto 52: (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-imidazol-2-il)etanamina;
- Compuesto 53: dimetilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-imidazol-2-il)etilo;
- 50 • Compuesto 54: (E)-N-(2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-imidazol-2-il)etil)metanosulfonamida;
- Compuesto 55: (E)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-imidazol-2-il)etilo)metanosulfonamida;
- 55 • Compuesto 56: (E)-1-(4-(4-((3-(4-(trifluorometil)estiril)benzil)oxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol;
- Compuesto 57: (E)-1-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)estiril)benzil)oxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol;
- 60 • Compuesto 58: (E)-metil 4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzoate;
- Compuesto 59: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-N-(prop-2-yn-1-il)benzamida;

- Compuesto 60: (E)-(4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-9-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)fenilo)metanol;
- 5 • Compuesto 61: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-metoxiestiril)oxazol;
- Compuesto 62: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)fenol;
- Compuesto 63: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzamida;
- 10 • Compuesto 64: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-etinilestiril)oxazol;
- Compuesto 65: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol;
- Compuesto 66: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluoroanilina;
- 15 • Compuesto 67: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-azido-2-fluoroestiril)oxazol;
- Compuesto 68: dimetilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo;
- 20 • Compuesto 69: (2-metoxietilo)carbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo;
- Compuesto 70: isopropilcarbamate de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo;
- 25 • Compuesto 71: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tiomorfolina;
- 30 • Compuesto 72: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-N-(2-(5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamido)etil)benzamida;
- Compuesto 73: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)oxazol;
- 35 • Compuesto 74: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(-2-(4-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxazol;
- Compuesto 75: 5-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenilo)piridina;
- 40 • Compuesto 76: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(-2-(4-(trifluorometil)fenilo)ciclopropil)oxazol;
- Compuesto 77: 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo;
- 45 • Compuesto 78: 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-N-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida;
- Compuesto 79: (-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)carbamato de (E)-terc-butilo;
- 50 • Compuesto 80: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2(piridin-4-il)vinil)oxazol;
- Compuesto 81: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(-2-(3-fluoropiridin-4-il)vinil)oxazol;
- Compuesto 82: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2(piridin-3-il)vinil)oxazol;
- 55 • Compuesto 83: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(-2-(2-fluoropiridin-3-il)vinil)oxazol;
- Compuesto 84: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2(piridin-2-il)vinil)oxazol;
- 60 • Compuesto 85: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(-2-(3-fluoropiridin-2-il)vinil)oxazol;
- Compuesto 86: (E)-3-hidroxi-N-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)propanamida;

- Compuesto 87: dimetilcarbamato de (E)-3-oxo-3-((4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)amino)propilo;
- 5 • Compuesto 88: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- Compuesto 89: (E)-2-(2-(4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- 10 • Compuesto 90: (E)-4-((4-(4-(1H-tetrazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- Compuesto 91: (E)-4-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- 15 • Compuesto 92: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- Compuesto 93: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- 20 • Compuesto 94: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- Compuesto 95: (E)-2-(1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol;
- 25 • Compuesto 96: (2-metoxietilo)carbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo;
- Compuesto 97: ciclopentilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo;
- 30 • Compuesto 98: isopropilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo;
- Compuesto 99: (E)-4-((4-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol;
- 35 • Compuesto 100: (E)-4-((4-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- Compuesto 101: (E)-2-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)-4-nitroestiril)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- 40 • Compuesto 102: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- Compuesto 103: (E)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)-4-((4-(4-(piridin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- 45 • Compuesto 104: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-4-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- Compuesto 105: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- 50 • Compuesto 106: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenoxi)metil)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-(trifluorometil)estiril)oxazol
- Compuesto 107: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(tiazol-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- 55 • Compuesto 108: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(pirimidin-5-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- Compuesto 109: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- 60 • Compuesto 110: (E)-4-((4-(4-(2H-tetrazol-2-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- Compuesto 111: 4-((E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)estiril)-2-((EE)-2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- Compuesto 112: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluorobenzofuran-2-il)oxazol;

- Compuesto 113: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)oxazol;
- 5 • Compuesto 114: etil (E)-1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)carboxilato;
- Compuesto 115: (E)-4-((4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)metil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-((trifluorometil)estiril)oxazol);
- 10 • Compuesto 116: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)oxazol;
- Compuesto 117: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-cloro-4-fluoroestiril)oxazol;
- Compuesto 118: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-cloroestiril)oxazol;
- 15 • Compuesto 119: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2,4-dicloroestiril)oxazol;
- Compuesto 120: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(3,4,5-trifluoroestiril)oxazol;
- 20 • Compuesto 121: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(3,4-difluoroestiril)oxazol;
- Compuesto 122: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzonitrilo;
- 25 • Compuesto 123: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)estiril)oxazol;
- Compuesto 124: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol;
- 30 • Compuesto 125: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzoato;
- Compuesto 126: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-il)oxazol;
- Compuesto 127: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluoro-1H-indol-2-il)oxazol;
- 35 • Compuesto 128: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)oxazol;
- Compuesto 129: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-nitro-1H-indol-2-il)oxazol;
- 40 • Compuesto 130: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tio)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-((trifluorometil)estiril)oxazol);
- Compuesto 131: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)tiazol;
- 45 • Compuesto 132: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-((trifluorometil)estiril)oxazol);
- Compuesto 133: (E)-4-(((6-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-(2-fluoro-4-((trifluorometil)estiril)oxazol);
- 50 • Compuesto 134: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)bencilo)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol);
- Compuesto 135: (E)-4-((4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol;
- 55 • Compuesto 136: (E)-N-(-4-(4-((2-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)formamida;
- Compuesto 137: 1,1-dióxido de (E)-4-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenilo)butil)tiomorfolina;
- 60 • Compuesto 138: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridazin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- Compuesto 139: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(pirimidin-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;
- Compuesto 140: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol;

- Compuesto 141: (E)-4-(2-(4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)propil)tio)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzonitrilo;

5 • Compuesto 142: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluorobenzofuran-2-il)oxazol;

- Compuesto 143: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)oxazol;

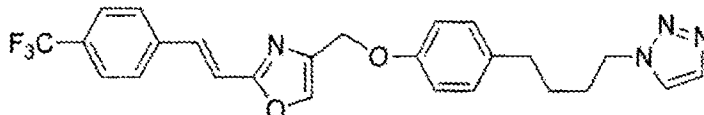
10 • Compuesto 144: 4-((4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tio)fenoxi)metil)-2-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)oxazol;

- Compuesto 145: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol;

15 • Compuesto 146: (E)-4-(((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenil)tio)metil)-2-(2-fluoro-4-((trifluorometil)estiril)oxazol; y

- Compuesto 147: (E)-4-((4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoñ)tio)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril).

20 Cabe destacar que el compuesto 1 anterior corresponde al mubritinib (número CAS 366017-09-6), también denominado TAK-165 o (1-(4-{4-[(2-((E)-2-[4-(trifluorometil) fenilo] etenil)-1,3-oxazol-4-il)metoxi] fenilo} butil)-1H-1,2,3-triazol, que tiene la siguiente estructura:



25 }En realizaciones preferidas, el compuesto es uno de los siguientes: Compuestos 1, 2, 3A, 3B, 10, 12, 17, 19, 21 a 23, 25, 27, 33, 37 a 41, 45 a 48, 53 a 55, 58, 60 a 62, 65, 67, 68, 70, 71, 73, 80 a 83, 87, 92, 96 a 100, 102, 103, 105, 109 a 113, 115 a 125, 127 a 131, 133, 135 a 138 y 141 a 147, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En realizaciones más preferidas, el compuesto es uno de los siguientes: Compuestos 1, 3A, 10, 17, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 33, 37, 38, 39, 40, 41, 45, 47, 48, 53, 58, 60, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 73, 81, 82, 83, 87, 96 a 100, 103, 109 a 113, 116 a 125, 127 a 131, 133, 136, 138 y 141 a 147, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otras realizaciones más preferidas, el compuesto es uno de los siguientes: Los compuestos 1, 3A, 10, 17, 21, 23, 27, 38, 40, 45, 48, 53, 65, 71, 73, 81, 98, 112, 116, 120, 121, 122, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 133, 138, 141, 144 y 147, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones aún más preferidas, el compuesto es uno de los siguientes: Los compuestos 3A, 22, 23, 37, 48, 99, 112, 121, 122, 124, 125, 127, 128, 129 y 130, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

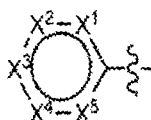
40 En realizaciones aún más preferidas, el compuesto es uno de los siguientes: Los compuestos 3A, 10, 65, 71, 73, 120, 122, 124, 127, 128, 129, 130, 138, 141, 144 y 147, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En las realizaciones más preferidas, el compuesto es uno de los siguientes: Los compuestos 65, 122, 124, 127, 128, 129, 130, 138, 141, 144 y 147, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

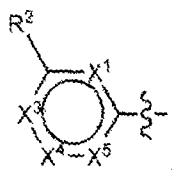
45 Otros aspectos también se refieren a un compuesto según cualquiera de las realizaciones definidas en la presente memoria, con una o más de las siguientes condiciones:

–siempre que

50



no representa



en el que X^3 es un enlace covalente, X^1 es $-N=$, X^4 es $-O-$ y X^5 es $-CH=$;

5 –siempre que R^2 no sea $\text{ArilC}(R^3)=C(H)-$, en donde R^3 es H y Arilo es p-trifluorometilfenilo;

–siempre que L^1 no sea $-CH_2-O-$;

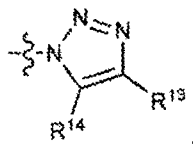
–siempre que X^6 y X^7 no sean ambos $-CH=$;

10

– siempre que L^2 no sea un enlace covalente;

– siempre que m no sea 4;

15 – siempre que R^1 no sea



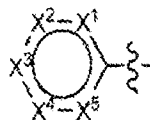
en donde R^{13} y R^{14} son cada uno H; y/o

20

– siempre que el compuesto no sea el compuesto 1.

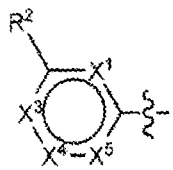
Alternativamente, con una o más de las siguientes condiciones:

25 – siempre que

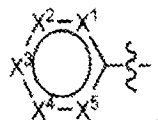


no representa a ninguno, a ningún subconjunto ni a todos los elementos siguientes:

30



en el que X^1 es $-N=$, X^3 es un enlace covalente, X^4 es $-O-$ y X^5 es $-CH=$; y/o



35

en el que X^1 es $-CH=$, X^2 es $-CH=$, X^3 es $-C(R^2)=$, X^4 es $-N=$, y X^5 es $-CH=$;

–siempre que R^2 no represente ninguno, ningún subconjunto o todos los elementos siguientes:

40

$\text{ArilC}(R^3)=C(H)-$;

$\text{ArilC}(R^3)=C(H)-$, en donde R^3 es H y Arilo es p-trifluorometilfenilo;

ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo es p-trifluorometoxifenilo;

ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo es p-metoxifenilo;

ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo es p-trifluorometilfenilo;

ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo 2,4-difluorofenilo;

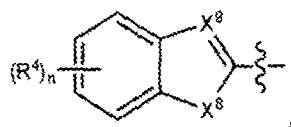
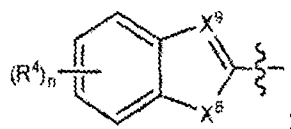
ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo 2,6-difluorofenilo;

ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo es fenilo;

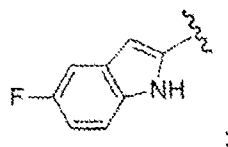
ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo es 2-fluoro-4-trifluorometilfenilfenilo;

ArilC(R³)=C(H)-, en donde R³ es H y Arilo 3-trifluorometilfenilo;

Heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴;



en donde X⁸ es -NH- y/o X⁹ es -CH=;



Arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴;

◦ p-trifluorometilfenilo;

◦ Aril(N(R³)C(O)-); y/o

◦ Aril(N(R³)C(O)-, en donde arilo es 2-nitro-4-trifluorometilfenilo y R³ es H;

—siempre que L¹ no represente a ninguno, a ningún subconjunto o a todos los elementos siguientes:

◦ -CH₂-O-;

◦ -CH₂-NH-; y/o

◦ -C(O)NH-;

—siempre que X⁶ y X⁷ no sean ambos -CH=;

—siempre que L² no represente a ninguno, a ningún subconjunto o a todos los elementos siguientes:

◦ un enlace covalente;

◦ -C(O)-;

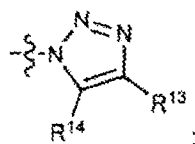
◦ -C(R³)(OH)-; y/o

◦ -CH(OH)-;

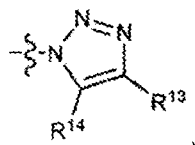
–siempre que m no sea 3 y/o 4;

–siempre que R¹ no represente ninguno, ningún subconjunto o todos los elementos siguientes:

◦

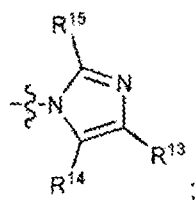


◦

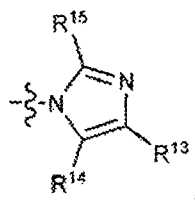


en donde R¹³ y R¹⁴ son cada uno H;

◦

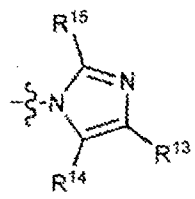


◦



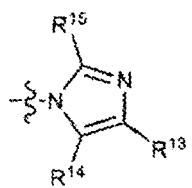
en donde R¹³ y R¹⁴ son cada uno H;

◦



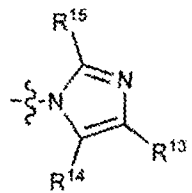
en donde R¹³ y R¹⁴ son cada uno H y R¹⁵ es -(CH₂)₂OH;

◦



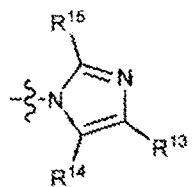
en donde R^{13} y R^{14} son cada uno H y R^{15} es $-(CH_2)_2NH_2$;

5 °



en donde R^{13} y R^{14} son cada uno H y R^{15} es $-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$; y/o

10 °



en donde R^{13} y R^{14} son cada uno H y R^{15} es $-(CH_2)_2NHSO_2CF_3$; y/o

— siempre que el compuesto no sea uno, ningún subconjunto o todos los siguientes: Compuestos 1, 2, 18, 19, 26, 30, 32, 39, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 73, 75, y/o 78.

20 El compuesto tal como se define en la presente memoria puede estar en cualquier forma amorfa, cristalina o polimórfica, incluidas sus sales y/o solvatos, o una combinación o mezcla de los mismos.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse mediante cualquier método conocido por un químico medicinal experto. Los métodos ilustrativos se presentan en la sección de ejemplos.

25 En una realización, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe el crecimiento de las células leucémicas (p. ej., el crecimiento celular OCI-AML3) con una EC_{50} de aproximadamente $1\ \mu M$ o menos, $500\ nM$ o menos, $100\ nM$ o menos, $75\ nM$ o menos, $50\ nM$ o menos, $10\ nM$ o menos, $5\ nM$ o menos, o $1\ nM$ o menos. En otra realización, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe el crecimiento de las células leucémicas (p. ej., el crecimiento celular OCI-AML3) con una EC_{50} de aproximadamente $100\ nM$ o menos, por ejemplo, de aproximadamente $100\ nM$ a aproximadamente $1\ nM$. En otra realización, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe el crecimiento de las células leucémicas (p. ej., el crecimiento celular OCI-AML3) con una EC_{50} de aproximadamente $50\ nM$ o menos, por ejemplo, de aproximadamente $50\ nM$ a aproximadamente $1\ nM$. En una realización, la EC_{50} se evalúa usando el ensayo descrito en los ejemplos siguientes.

35 iii. Métodos, usos, formulaciones y administración

Se ha demostrado que los inhibidores de la actividad/respiración mitocondrial, tales como los inhibidores del complejo ETC mitocondrial I, inhiben el crecimiento tumoral en varios tipos de cáncer, incluidos los cánceres de pulmón, linfoma, y mama. Los resultados descritos en la presente memoria también muestran que el mubritinib y los compuestos heterocíclicos relacionados estructuralmente inhiben el crecimiento de las células tumorales de la LMA.

45 Por consiguiente, en un aspecto, la presente descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento tumoral y/o inducir la muerte de las células tumorales, comprendiendo dicho método poner en contacto dicho tumor con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en la presente memoria. La presente descripción también proporciona el uso del compuesto de fórmula I o del mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para inhibir el crecimiento tumoral y/o inducir la muerte de las células tumorales, o para la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral

y/o inducir la muerte de las células tumorales. La presente descripción también proporciona el compuesto de fórmula I o el mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para inhibir el crecimiento tumoral y/o inducir la muerte de las células tumorales. En una realización, el método/uso es in vitro. En otra realización, el método/uso es in vivo.

5

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en la presente memoria. La presente descripción también proporciona el uso del compuesto de fórmula I o del mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para tratar a un sujeto que padece cáncer o para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece cáncer. La presente descripción también proporciona el compuesto de fórmula I o el mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para usar en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer.

10

15

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar la LMA, por ejemplo, una LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en la presente memoria. La presente descripción también proporciona el uso del compuesto de fórmula I o del mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para tratar a un sujeto que padece LMA, por ejemplo, LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo, o para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece LMA, por ejemplo, LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo. La presente descripción también proporciona el compuesto de fórmula I o el mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para usar en el tratamiento de un sujeto que padece LMA, por ejemplo, LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo.

20

25

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad/respiración mitocondrial en una célula (in vitro o in vivo), por ejemplo, una célula cancerosa tal como una célula de LMA (célula de LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo), comprendiendo dicho método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en la presente memoria. La presente descripción también proporciona el uso del compuesto de fórmula I o del mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para inhibir la actividad/respiración mitocondrial en una célula, o para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad/respiración mitocondrial en una célula. La presente descripción también proporciona el compuesto de fórmula I o el mismo farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente memoria, para usar en la inhibición de la actividad/respiración mitocondrial en una célula.

30

35

El término “inhibición de la actividad mitocondrial” (o “inhibición de la respiración mitocondrial”), tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la inhibición del proceso de producción de energía celular oxidativa, normalmente la inhibición del metabolismo celular aeróbico. Incluye la inhibición del ciclo celular del ácido tricarboxílico (TCA) (también conocido como ciclo del ácido cítrico, CAC o ciclo de Krebs) (conversión química de carbohidratos, grasas y proteínas en dióxido de carbono y agua para generar una forma de energía utilizable) y la inhibición de la glucólisis oxidativa (aeróbica) celular (metabolismo de la glucosa en piruvato en el citoplasma celular) o de la fosforilación oxidativa de la glucólisis sustrato (piruvato). La inhibición de la actividad mitocondrial según la presente descripción es la capacidad de bloquear la ETC o la fosforilación oxidativa, lo que conduce a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, como el H_2O_2) (es decir, el aumento de los niveles de ROS en las células), es decir, es una inhibición de la actividad mitocondrial que induce la ROS. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en la presente memoria es una cantidad que es tóxica para las células tumorales, tales como las células de la LMA (que inhibe la proliferación de células tumorales y/o induce la muerte de las células tumorales) pero no tóxica (o significativamente menos tóxica) para las células normales no tumorales.

40

45

50

En un ejemplo, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe el ETC e induce la producción de ROS en las células (es decir, aumenta los niveles de ROS en relación con las células no tratadas), es decir, es un inhibidor del ETC que induce el ROS. La ETC (también conocida como cadena respiratoria) es una serie de complejos proteicos ubicados en el espacio intermembrana de las mitocondrias de las células eucariotas que transfieren electrones de los donantes de electrones a los aceptores de electrones mediante reacciones redox, y combina esta transferencia de electrones con la transferencia de protones (iones H^+) a través de una membrana, lo que crea un gradiente electroquímico de protones que impulsa la síntesis del trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés). Los componentes del ETC se organizan en 4 complejos (complejos I a IV) y cada complejo contiene varios portadores de electrones diferentes. El complejo I, también conocido como NADH-coenzima Q reductasa o NADH deshidrogenasa) acepta electrones del NADH y sirve como enlace entre la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico, la oxidación de los ácidos grasos y el ETC. El complejo II, también conocido como succinato-coenzima Q reductasa o succinato deshidrogenasa, incluye la succinato deshidrogenasa y sirve como enlace directo entre el ciclo del ácido cítrico y el ETC. Los complejos I y II producen ambos una reducción de la coenzima Q, $CoQH_2$, que es el sustrato del complejo III. El complejo III, también conocido como coenzima Q reductasa, transfiere los electrones de la $CoQH_2$ para reducir el citocromo c, que es el sustrato del complejo IV. Finalmente, el complejo IV, también conocido como citocromo c reductasa, transfiere los electrones del citocromo c para reducir el oxígeno molecular al agua. En una realización, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria inhibe la actividad del Complejo I y/o el Complejo III del ETC mitocondrial humano, que se consideran los sitios principales para

55

60

65

la producción de ROS. En una realización adicional, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe el complejo I del ETC mitocondrial humano. En una realización adicional, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria es un inhibidor del complejo I de clase A según la clasificación de Fato y col., (Biochim Biophys Acta, mayo de 2009; 1787(5): 384-392). El término “inhibidor del complejo I de clase A”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un inhibidor del complejo I que induce la producción de ROS en las células, es decir, es un inhibidor del complejo I que induce ROS.

El término cáncer, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la afección fisiológica en los mamíferos que normalmente se caracteriza por un crecimiento/proliferación celular no regulados, e incluye diferentes tipos de cánceres, incluidos carcinomas, sarcomas, gliomas, leucemias (leucemias agudas y crónicas), linfomas (linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano), p. ej., neoplasias epiteliales, neoplasias de células escamosas, neoplasias de células basales, neoplasias de células transicionales, y carcinomas, adenomas y adenocarcinomas, neoplasias anexiales y del apéndice cutáneo, neoplasias mucoepidermoides, neoplasias quísticas, mucinosas y neoplasias serosas, neoplasias ductales, lobulares y medulares, neoplasias de células acinares, neoplasias epiteliales complejas, neoplasias gonadales especializadas, tumores paragangliomas y glómicos, nevos y melanomas, tumores de tejidos blandos, incluidos sarcomas, neoplasias fibromatosas, neoplasias mixomatosas, neoplasias lipomatosas, neoplasias miomatosas complejas y neoplasias estromales, neoplasias fibroepiteliales, neoplasias de tipo sinovial, neoplasias mesoteliales, neoplasias de células germinativas, neoplasias trofoblásticas, mesonefomas, tumores de los vasos sanguíneos, tumores de los vasos linfáticos, óseos y neoplasias condromatosas, tumores de células gigantes, tumores óseos diversos, gliomas, glioblastomas, oligodendrogliomas, neoplasias neuroepiteliomatosas, meningiomas, tumores de la vaina nerviosa, tumores de células granulares y sarcomas de partes blandas alveolares», otras neoplasias linforreticulares, tumores de células plasmáticas y tumores de mastocitos. El cáncer puede ser un cáncer de cualquier tejido/órgano, p. ej., cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de hígado o cáncer de sangre. En una realización, las células cancerosas o tumorales no expresan la proteína tirosina quinasa 2 del receptor Erb-B2 (ERBB2 o HER2). En otra realización, el cáncer es leucemia, preferiblemente LMA. En una realización, las células cancerosas o tumorales son sensibles al aumento de los niveles de ROS o al estrés oxidativo.

Los estudios descritos en la presente memoria muestran que los especímenes de LMA más sensibles al mubritinib tienen ciertas características o características, que incluyen (i) una mayor expresión de ciertos genes (véanse las **tablas 1 y 2b**), en particular los genes de la red homeobox (HOX), en relación con los especímenes de LMA más resistentes al mubritinib; (ii) una menor expresión de ciertos genes (consulte las tablas 2 y 2a), en relación con los especímenes de LMA más resistentes al mubritinib; (iii) ciertos factores de riesgo citogenéticos o moleculares, como el riesgo citogenético intermedio, el cariotipo normal (NK), el estado alto de HOX, la NPM1 mutada, la CEBPA mutada, el FLT3 mutado, los genes de metilación del ADN (DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2), el RUNX1 mutado, el WT1 mutado, el SRSF2 mutado, el riesgo citogenético intermedio con un cariotipo anormal ((abnK)interno), trisomía 8 (+8) y chr(5/7) anormal; y (iv) una frecuencia de células madre leucémicas (LSC) más alta, es decir, una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales o más, en relación con los especímenes de LMA más resistentes.

Tabla 1: Genes sobreexpresados en especímenes de LMA sensibles frente a resistentes al mubritinib (ver Tabla 2b)

HOXA5	HOXA9	PRDM16	LOC285758	HOXA3	HOXA.AS3
HOXB5	HOXA11	BEND6	MIR4740	COL4A5	HOXA6
HOX89	HOXA10.AS	LINC00982	CYP7B1	ANKRD18B	
HOXA4	HOXA11.AS	NKX2.3	HOXA7	HOXB.AS3	

Tabla 2: Genes subexpresados en especímenes de LMA sensibles frente a resistentes al mubritinib (ver Tabla 2a)

ORM1	SNORD116.4	MSLN	MS4A2	PRG3
PRAME	SNORD116.24	TINAGL1	SNORD116.20	ST18
MYZAP	ZNF521	S100A16	KIRREL	SNORD116.21

Por lo tanto, en una realización, el sujeto tratado mediante el método/uso descrito en la presente memoria padece una LMA caracterizada por al menos una de las siguientes características (es decir, las células tumorales muestran al menos una de las siguientes características): (a) un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red homeobox (HOX); (b) un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en las **tablas 1 y/o 2b**; (c) un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en las **tablas 2 y/o 2a**; (d) uno o más de los siguientes factores de riesgo citogenético o molecular: riesgo citogenético intermedio, cariotipo normal (NK), NPM1 mutado, CEBPA mutado, FLT3 mutado, genes de metilación del ADN mutado, RUNX1 mutado, WT1 mutado, SRSF2 mutado, riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal ((abnK)interno), trisomía 8 (+8) y chr(5/7) anormal; y (e) una frecuencia de células madre leucémicas (LSC) de aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales, o más.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar la LMA, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, en donde dicha LMA tiene al menos una de las siguientes características: a) un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX; (b) un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en las **tablas 1 y/o 2b**; (c) un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en las **tablas 2 y/o 2a**; (d) uno o más de los siguientes factores de riesgo citogenético o molecular: riesgo citogenético intermedio, cariotipo normal (NK), NPM1 mutado, CEBPA mutado, FLT3 mutado, genes de metilación del ADN mutado, RUNX1 mutado, WT1 mutado, SRSF2 mutado, riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal ((abnK)interno), trisomía 8 (+8) y chr(5/7) anormal; y (e) una frecuencia de células madre leucémicas (LSC) de aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales, o más.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA tiene al menos una de las características (a) - (e) definidas anteriormente. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA tiene al menos una de las características (a)-(e) definidas anteriormente. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA tiene al menos una de las características (a)-(e) definidas anteriormente.

En una realización, ya se ha identificado que el sujeto a tratar tiene una o más de las características (a)-(e) indicadas anteriormente. En otra realización, los métodos comprenden además una etapa de identificación de un sujeto que tiene una o más de las características indicadas anteriormente, p. p. ej. realizando un ensayo adecuado, antes de la administración del compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para determinar una terapia adecuada para un sujeto que padece LMA, cuyo método comprende determinar la presencia o ausencia de al menos una de las características (a) - (e) definidas en la presente memoria en una muestra de células de LMA del sujeto, en donde la presencia de al menos una de las características (a) - (e) es indicativa de que el sujeto es un candidato adecuado para una terapia que comprende el compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. descrito en la presente memoria, y en donde la ausencia de las características (a) - (e) son indicativas de que el sujeto no es un candidato adecuado para una terapia que comprenda el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, es decir, es un candidato para una terapia libre del compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar la LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para tratar la LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo en un sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo en un sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de la LMA de mal pronóstico o de bajo riesgo en un sujeto.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar la LMA de riesgo intermedio, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para tratar la LMA de riesgo intermedio en un sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la LMA de riesgo intermedio en un sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de la LMA de riesgo intermedio en un sujeto.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar la LMA de riesgo bajo y/o intermedio, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para tratar la LMA de riesgo bajo y/o intermedio en un sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la LMA de riesgo bajo y/o intermedio en un sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de la LMA de riesgo bajo y/o intermedio en un sujeto.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “pronóstico” se refiere al pronóstico del resultado o curso probable de la LMA; las probabilidades de recuperación o supervivencia del paciente. Los términos “LMA de mal pronóstico” o “LMA de bajo riesgo”, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a una LMA asociada con una supervivencia a largo plazo (5 años o más) de menos de aproximadamente el 25 % o el 20 % basado en las terapias disponibles actualmente. La LMA de mal pronóstico se asocia con frecuencia, por ejemplo, con la delección de una parte del cromosoma 5 o 7, la translocación entre los cromosomas 9 y 11, la translocación o inversión del cromosoma 3, la translocación entre los cromosomas 6 y 9, la translocación entre los cromosomas 9 y 22, las anomalías del cromosoma 11, las mutaciones del gen FLT3, la expresión elevada de EVI1, el cariotipo complejo (>3 anomalías) y la expresión elevada de los genes de la red HOX.

El término “LMA de riesgo intermedio”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a que una LMA se asocia con una supervivencia a largo plazo (5 años o más) de entre aproximadamente el 60 % y aproximadamente el 25 % según las terapias disponibles actualmente. Las LMA de riesgo intermedio generalmente no se asocian con aberraciones citogenéticas favorables y particularmente desfavorables (es decir, aberraciones citogenéticas “poco informativas”) y representan una proporción significativa (aproximadamente el 55 %) de los pacientes con LMA. Los ejemplos de LMA de riesgo intermedio incluyen la LMA con cariotipo (NK) normal, la fusión NUP98-NSD1 en la LMA con cariotipo normal (NK), la LMA con trisomía 8 sola y la LMA con cariotipo anormal intermedio.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar la LMA (p. ej., la LMA de bajo riesgo o mal pronóstico), comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, en donde dicha LMA presenta un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX (es decir, LMA con alto contenido de HOX). En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para tratar la LMA (p. ej., la LMA de bajo riesgo o mal pronóstico), mostrando dicha LMA un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para tratar la LMA (p. ej., LMA de bajo riesgo o mal pronóstico), mostrando dicha LMA un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de la LMA (p. ej., LMA de bajo riesgo o mal pronóstico), mostrando dicha LMA un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX.

La presente descripción también proporciona un método para determinar la probabilidad de que un sujeto que padece LMA responda a un tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, método que comprende determinar si las células de LMA de dicho sujeto muestran un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX, donde un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX en dichas células de LMA es indicativo de que el sujeto tiene un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX. probabilidad de responder a dicho tratamiento.

La desregulación de la red HOX-MEIS-PBX (red HOX) es una anomalía molecular común en los pacientes con LMA (Lawrence, H. J. y col. Leukemia 13, 1993-1999 (1999)). Se detecta, por ejemplo, en dos subtipos de LMA: en pacientes con cariotipo (NK) normal que portan una mutación en el gen de la nucleofosmina (NK NPM1m, que representa alrededor del 25 % de los pacientes) y en un subgrupo de pacientes con translocaciones cromosómicas que afectan al gen de la leucemia de linaje mixto (MLL) en el 11q23 (8 % de los pacientes).

El término “gen de la red HOX”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un gen implicado en la red reguladora de la familia HOX de los factores de transcripción (TF) y que se expresa en células del linaje hematopoyético. Los miembros del “gen de la red HOX” expresado en células del linaje hematopoyético incluyen los genes HOX de los grupos A, B y C, tales como HOXB1, HOXB2, HOXB3, HOXB4, HOXB5, HOXB6, HOXB7, HOXB9, HOXB-AS3, HOXA1, HOXA2, HOXA3, HOXA4, HOXA5, HOXA6, HOXA7, HOXA9, HOXA10, HOXA10-AS, HOXA11, HOXA11-AS y HOXA-AS3, así como otros genes como MEIS1 y PBX3. En una realización, al menos un gen de la red HOX está altamente expresado en la LMA. En una realización, al menos 2 genes de la red HOX están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 3 genes de la red HOX están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 4 genes de la red HOX están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 5 genes de la red HOX están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 10 genes de la red HOX están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 15 genes de la red HOX están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 20 genes de la red HOX están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos uno de los HOXA9 y HOXA10 se expresa en gran medida en la LMA. En una realización, tanto el HOXA9 como el HOXA10 se expresan en gran medida en la LMA. La LMA con alta expresión del gen HOX define un subconjunto biológico distinto de la LMA, que se caracteriza por un mal pronóstico (supervivencia adversa), una citogenética de riesgo intermedio, niveles más altos de expresión de FLT3, mutaciones frecuentes de FLT3 y NPM1 y altas frecuencias de LSC (véase, p. ej., Roche y col., Leukemia (2004) 18, 1059-1063; Kramarzova y

col., Journal of Hematology & Oncology 2014 7:94). En una realización, el gen o los genes de la red HOX altamente expresados en la LMA son uno o más de los genes de la red HOX enumerados en la **tabla 1**.

En una realización, el método mencionado anteriormente comprende además medir el nivel de expresión de uno o más genes de la red HOX en una muestra que comprende células leucémicas del sujeto, y comparar el nivel con un nivel de referencia o control para determinar si uno o más genes de la red HOX están altamente expresados o sobreexpresados en las células leucémicas, y si uno o más genes de la red HOX están altamente expresados o sobreexpresados en las células leucémicas, seleccionar el sujeto para el tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria.

La presente descripción también proporciona un método para tratar la LMA, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, en donde dicha LMA presenta un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 1. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 1. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la **tabla 1**. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la **tabla 1**.

La presente descripción también proporciona un método para determinar la probabilidad de que un sujeto que padece LMA responda a un tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, método que comprende determinar si las células de LMA de dicho sujeto muestran un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la **tabla 1**, en donde un alto nivel de expresión de uno o más genes en dichas células de LMA es indicativo de que el sujeto tiene un alto nivel de expresión. probabilidad de responder a dicho tratamiento.

En una realización, al menos un gen de la **tabla 1** está altamente expresado (sobreexpresado) en la LMA. En una realización, al menos 2 genes de la **tabla 1** están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 3 genes de la **tabla 1** están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 4 genes de la **tabla 1** están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 5 genes de la **tabla 1** están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 10 genes de la **tabla 1** están altamente expresados en la LMA. En una realización, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10 o más de los genes enumerados en la **tabla 1** están altamente expresados en la LMA. En una realización, todos los genes enumerados en la **tabla 1** están altamente expresados en la LMA.

En una realización, el método mencionado anteriormente comprende además medir el nivel de expresión de uno o más de los genes de la **tabla 1** en una muestra que comprende células leucémicas del sujeto, y comparar el nivel con un nivel de referencia o control para determinar si uno o más genes están altamente expresados o sobreexpresados en las células leucémicas, y si uno o más genes están altamente expresados o sobreexpresados en las células leucémicas, seleccionar el sujeto para el tratamiento con el compuesto de fórmula I o farmacéuticamente sal aceptable de los mismos descrita en la presente memoria.

La presente descripción también proporciona un método para tratar la LMA, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, en donde dicha LMA presenta un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 2. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 2. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la **tabla 2**. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 2.

La presente descripción también proporciona un método para determinar la probabilidad de que un sujeto que padece LMA responda a un tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, método que comprende determinar si las células de LMA de dicho sujeto muestran un bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 2, donde un bajo nivel de expresión de uno o más genes en dichas células de LMA es indicativo de que el sujeto tiene un alto nivel de expresión. probabilidad de responder a dicho tratamiento.

En una realización, al menos un gen de la tabla 2 se expresa débilmente (se subexpresa) en la LMA. En una realización, al menos 2 genes de la tabla 2 se expresan débilmente en la LMA. En una realización, al menos 3 genes de la tabla 2 se expresan débilmente en la LMA. En una realización, al menos 4 genes de la tabla 2 se expresan débilmente en la LMA. En una realización, al menos 5 genes de la tabla 2 se expresan débilmente en la LMA. En una realización, al menos 10 genes de la tabla 2 se expresan débilmente en la LMA. En una realización, todos los genes mencionados anteriormente están regulados positivamente en la LMA. En una realización, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10 o más de los genes enumerados en la tabla 2 se expresan débilmente en la LMA. En una realización, todos los genes enumerados en la tabla 2 se expresan débilmente en la LMA.

En una realización, el método mencionado anteriormente comprende además medir el nivel de expresión de uno o más de los genes de la tabla 2 en una muestra que comprende células leucémicas del sujeto y comparar el nivel con un nivel de referencia o control para determinar si uno o más genes están débilmente expresados o subexpresados en las células leucémicas, y si uno o más genes están débilmente expresados o subexpresados en las células leucémicas, seleccionar el sujeto para el tratamiento con el compuesto de fórmula I o farmacéuticamente sal aceptable de los mismos.

La determinación de la expresión de uno o más genes o productos génicos codificados (p. ej., ARNm, proteína) descritos en la presente memoria (p. ej., los genes de la red HOX, los genes de las tablas 1 a 3) pueden analizarse usando cualquier método conocido para detectar ácidos nucleicos o proteínas. En realizaciones, la expresión se compara con un nivel de control o referencia (p. ej., el nivel obtenido en una muestra de un sujeto con leucemia mieloide aguda conocido por ser resistente o sensible al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para evaluar la probabilidad de que el sujeto responda al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria y para determinar si el sujeto puede tratarse con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los niveles de ácidos nucleicos correspondientes a los genes anteriormente mencionados (p. ej., las transcripciones) pueden evaluarse entonces según métodos de uso común, tales como los que se describen a continuación, p. ej., con o sin el uso de métodos de amplificación de ácidos nucleicos. En algunas realizaciones, los métodos de amplificación de ácidos nucleicos pueden usarse para detectar el nivel de expresión de uno o más genes. Por ejemplo, los cebadores y/o sondas oligonucleotídicos pueden usarse en métodos de amplificación y detección que usan sustratos de ácido nucleico aislados mediante cualquiera de una variedad de metodologías bien conocidas y establecidas (p. ej., Sambrook y col., supra; Lin y col., in Diagnostic Molecular Microbiology, Principles and Applications, pp. 605-16 (Persing y col., eds. (1993); Ausubel y col., Current Protocols in Molecular Biology (2001 y sus actualizaciones posteriores)). Los métodos para amplificar ácidos nucleicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la PCR con transcripción inversa (RT-PCR) (véase p. ej., patente n.º US-4.683.195; 4.683.202; 4.800.159; 4.965.188), reacción en cadena de la ligasa (LCR) (véase, p. ej., Weiss, Science 254: 1292-93 (1991)), amplificación por desplazamiento del filamento (SDA) (véase p. ej., Walker y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:392-396 (1992); Patente n.º US-5.270.184 y 5.455.166), SDA termófila (tSDA) (véase, p. ej., la patente europea. n.º 0 684 315) y los métodos descritos en la patente n.º US-5.130.238; Lizardi y col., BioTechnol. 6:1197-1202 (1988); Kwoh y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-77 (1989); Guatelli y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-78 (1990); Patente n.º US-5.480.784; US-5.399.491; publicación de patente n.º US-2006/46265. Los métodos incluyen el uso de la amplificación mediada por transcripción (TMA), que emplea una ARN polimerasa para producir múltiples transcritos de ARN de una región diana (véase, p. ej., la patente n.º US-5.480.784; US-5.399.491 y la publicación de patente n.º US-2006/46265). Los niveles de ácidos nucleicos también pueden medirse mediante métodos de “secuenciación de próxima generación” (NGS), como la secuenciación de ARN (RNA-seq). En una realización, el método para medir el nivel de expresión de uno o más genes comprende una etapa de amplificación de ácidos nucleicos.

El ácido nucleico o el producto de amplificación pueden detectarse o cuantificarse hibridando una sonda (p. ej., una sonda marcada) con una porción del ácido nucleico o producto amplificado. Los cebadores y/o sondas pueden marcarse con un marcador detectable que puede ser, por ejemplo, un resto fluorescente, un resto quimioluminiscente, un radioisótopo, una biotina, una avidina, una enzima, un sustrato enzimático u otro grupo reactivo. Tal como se usa en la presente memoria, el término “marcador detectable” se refiere a un resto que emite una señal (p. ej., luz) que puede detectarse usando un sistema de detección apropiado. Puede usarse cualquier marcador detectable adecuado en el método descrito en la presente memoria. Los marcadores detectables incluyen, por ejemplo, enzimas o sustratos enzimáticos, grupos reactivos, cromóforos tales como tintes o partículas coloreadas, restos luminiscentes que incluyen restos bioluminiscentes, fosforescentes o quimioluminiscentes y restos fluorescentes. En una realización, el marcador detectable es un resto fluorescente.

Otras técnicas de detección bien conocidas incluyen, por ejemplo, la filtración en gel, la electroforesis en gel y la visualización de los amplicones, y la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). En ciertas realizaciones, por ejemplo, usando TMA en tiempo real o PCR en tiempo real, el nivel de producto amplificado se detecta a medida que el producto se acumula. En una realización, el método para medir el nivel de expresión de uno o más genes comprende una etapa de detección o cuantificación de un ácido nucleico o producto de amplificación con una sonda.

En una realización, el método mencionado anteriormente comprende una etapa de normalización de los niveles de expresión génica, es decir, la normalización de los niveles medidos de los genes indicados anteriormente frente a un gen de control expresado de modo estable (o gen constitutivo) para facilitar la comparación entre diferentes muestras. “Normalizar” o “normalizar”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la corrección de los valores/datos de expresión génica sin procesar entre diferentes muestras para tener en cuenta las diferencias en los parámetros “extrínsecos”, como la entrada celular, la calidad del ácido nucleico (ARN) o la proteína, la eficiencia de la transcripción inversa (RT), la amplificación, el etiquetado, la purificación, etc., es decir, las diferencias que no se deben a variaciones “intrínsecas” reales en la expresión génica de las células de las muestras. Tal normalización se lleva a cabo corrigiendo los valores/datos de expresión génica sin procesar para un gen de prueba (o gen de interés) basándose en los valores/datos de expresión génica medidos para uno o más genes de “mantenimiento” o “control”, es decir, cuyas expresiones se sabe que son constantes (es decir, que muestran una variabilidad relativamente baja) entre las células de diferentes tejidos y en diferentes condiciones experimentales. Por lo tanto, en una realización, el método mencionado anteriormente comprende además medir el nivel de expresión de un gen constitutivo en la muestra biológica. Los genes constitutivos adecuados son conocidos en la técnica y se describen varios ejemplos en el documento WO 2014/134728.

En una realización, el método para medir el nivel de expresión de uno o más genes comprende además medir el nivel de expresión de uno o más genes constitutivos en una muestra biológica del sujeto.

En otra realización, la expresión de uno o más genes o productos génicos codificados se mide a nivel de proteína. Los métodos para medir la cantidad/nivel de proteínas son bien conocidos en la técnica. Los niveles de proteína pueden detectarse directamente usando un ligando que se une específicamente a la proteína, tal como un anticuerpo o un fragmento del mismo. En realizaciones, tal molécula de unión o reactivo (p. ej., anticuerpo) está marcado/conjugado, p. ej., marcado radiactivamente, marcado con cromóforos, marcado con fluoróforos o marcado con enzimas para facilitar la detección y cuantificación del complejo (detección directa). Alternativamente, los niveles de proteína pueden detectarse indirectamente, usando una molécula de unión o reactivo, seguido de la detección del complejo [proteína/molécula de unión o reactivo] usando un segundo ligando (o segunda molécula de unión) que reconoce específicamente la molécula de unión o el reactivo (detección indirecta). Tal segundo ligando puede estar radiomarcado, marcado con cromóforo, marcado con fluoróforo o marcado con enzimas para facilitar la detección y cuantificación del complejo. Las enzimas usadas para marcar anticuerpos para inmunoensayos son conocidas en la técnica, y las más usadas son la peroxidasa de rábano picante (HRP) y la fosfatasa alcalina (AP). Los ejemplos de moléculas o reactivos de unión incluyen anticuerpos (monoclonales o policlonales), ligandos naturales o sintéticos y similares. Los ejemplos de métodos para medir la cantidad/nivel de proteína en una muestra incluyen, pero no se limitan a: Western blot, inmunoblot, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), inmunoensayos “tipo sándwich”, radioinmunoensayo (RIA), inmunoprecipitación, resonancia de plasmones superficiales (SPR), quimioluminiscencia, polarización fluorescente, fosforescencia, análisis inmunohistoquímico (IHC), espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción/ionización con láser asistida por matriz (MALDI-TOF), microcitometría, micromatriz, matriz de anticuerpos, microscopía (p. ej., microscopía electrónica), citometría de flujo, ensayos basados en proteómica y ensayos basados en una propiedad o actividad de la proteína que incluyen, sin limitarse a, la unión al ligando o la interacción con otras proteínas asociadas, la actividad enzimática y la fluorescencia. Por ejemplo, si la proteína de interés es una quinasa que se sabe que fosforila una diana determinada, el nivel o la actividad de la proteína de interés puede determinarse midiendo el nivel de fosforilación de la diana en presencia del compuesto de ensayo. Si la proteína de interés es un factor de transcripción conocido por inducir la expresión de uno o más genes diana dados, el nivel o la actividad de la proteína de interés puede determinarse midiendo el nivel de expresión del gen o genes diana.

“Nivel de control” o “nivel de referencia” se usan indistintamente en la presente memoria y se refiere ampliamente a un nivel basal separado medido en una muestra de “control” comparable, que generalmente proviene de un sujeto que tiene un nivel conocido de expresión del gen de interés y/o cuya capacidad de respuesta al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es conocida, por ejemplo, una muestra de LMA de un sujeto que se sabe que no responde al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El nivel de control correspondiente puede ser un nivel correspondiente a un nivel promedio o mediano calculado basado en los niveles medidos en varios sujetos de referencia o control (p. ej., un nivel estándar predeterminado o establecido). El nivel de control puede ser un valor “límite” predeterminado reconocido en la técnica o establecido basado en los niveles medidos en muestras de uno o un grupo de sujetos de control (p. ej., un grupo de sujetos que se sabe que no responden al compuesto de la fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Por ejemplo, el “nivel de referencia umbral” puede ser el nivel correspondiente al nivel mínimo de expresión (punto de corte) de los genes que permite distinguir de modo estadísticamente significativa a los sujetos con LMA que probablemente respondan al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria (sensibles) de aquellos que es poco probable que respondan al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria (resistente), que puede determinarse usando muestras de LMA pacientes con diferentes respuestas farmacológicas al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, por ejemplo. Alternativamente, el “nivel umbral de referencia” puede ser el nivel correspondiente al nivel de expresión génica (punto de corte) que permite distinguir mejor u óptimamente de una modo estadísticamente significativa a los sujetos con LMA sensibles al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de los sujetos con LMA resistentes a un inhibidor de la actividad

mitocondrial (p. ej., Mubritinib). El nivel de referencia/control correspondiente puede ajustarse o normalizarse para la edad, el sexo, la raza u otros parámetros. Por lo tanto, el “nivel de control” puede ser un número/valor único, igualmente aplicable a cada sujeto individualmente, o el nivel de control puede variar, según subpoblaciones específicas de pacientes. Por lo tanto, por ejemplo, los hombres mayores pueden tener un nivel de control diferente al de los hombres más jóvenes, y las mujeres pueden tener un nivel de control diferente al de los hombres. El nivel estándar predeterminado se puede organizar, por ejemplo, donde una población analizada se divide de modo igual (o desigual) en grupos, tales como un grupo de baja probabilidad, un grupo de probabilidad media y/o un grupo de alta probabilidad o en cuadrantes o quintiles. También se entenderá que los niveles de control pueden ser, además de los niveles o estándares predeterminados, niveles medidos en otras muestras (p. ej., de un sujeto que tenía un nivel conocido de expresión del gen de interés y/o cuya capacidad de respuesta al compuesto de la fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es conocida), analizada en paralelo con la muestra experimental. Los niveles de referencia o control pueden corresponder a niveles normalizados, es decir, valores de referencia o control sometidos a normalización basado en la expresión de un gen constitutivo.

“Mayor expresión” o “mayor nivel de expresión” (sobreexpresión), tal como se usa en la presente memoria, se refiere a (i) una mayor expresión de uno o más de los genes anteriormente mencionados (proteína y/o ARNm) en una o más células determinadas presentes en la muestra (en relación con el control) y/o (ii) una mayor cantidad de células que expresan uno o más genes en la muestra (en relación con el control). La expresión “expresión baja/débil” o “nivel de expresión bajo/débil” (subexpresión), tal como se usa en la presente memoria, se refiere a (i) una menor expresión de uno o más genes (proteína y/o ARNm) en una o más células determinadas presentes en la muestra (en relación con el control) y/o (ii) una menor cantidad de células que expresan uno o más genes en la muestra (en relación con el control). En una realización, más alto o más bajo se refiere a un nivel de expresión que está por encima o por debajo del nivel de control (p. ej., el valor de corte predeterminado). En otra realización, más alto o más bajo se refiere a un nivel de expresión que está al menos una desviación estándar por encima o por debajo del nivel de control (p. ej., el valor de corte predeterminado) (p. g. que sea estadísticamente significativo (determinado mediante un análisis estadístico adecuado), y una “expresión similar” o “nivel de expresión similar” se refiere a un nivel de expresión que está menos de una desviación estándar por encima o por debajo del nivel de control (p. g., el valor límite predeterminado) (e. g. Que no sea estadísticamente significativo si se determina mediante un análisis estadístico adecuado, como el índice de detección falsa (FDR) /valores q, los valores de la prueba t de Student y los valores p de la prueba de Mann-Whitney). En realizaciones, más alto o más bajo se refiere a un nivel de expresión que está al menos 1,5, 2, 2,5, 3, 4 o 5 desviaciones estándar por encima o por debajo del nivel de control (p. ej., el valor límite predeterminado). En otra realización, la “expresión más alta” se refiere a una expresión que es al menos un 10, 20, 30, 40, 45 o un 50 % más alta en la muestra de prueba en relación con el nivel de control. En una realización, la “expresión inferior” se refiere a una expresión que es al menos un 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o un 50 % más baja en la muestra de prueba en relación con el nivel de control. En otra realización, mayor o menor se refiere a un nivel de expresión que es al menos 1,5, 2, 5, 10, 25 o 50 veces mayor o menor en la muestra de prueba en relación con la muestra de control.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar la LMA, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, en donde dicha LMA presenta uno o más de los siguientes factores de riesgo citogenético o molecular: Cariotipo normal (NK), NPM1 mutado, CEBPA mutado (p. ej., mono o bialélico), FLT3 mutado, DNMT3A mutado, TET2 mutado, IDH1 mutado, IDH2 mutado, RUNX1 mutado, WT1 mutado, SRSF2 mutado, riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal ((abnK)interno), trisomía 8 (+8) y chr(5/7) anormal. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta uno o más de los factores de riesgo citogenéticos o moleculares indicados anteriormente. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un uso del compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece LMA, en donde dicha LMA presenta uno o más de los factores de riesgo citogenéticos o moleculares indicados anteriormente. En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria para usar en el tratamiento de la LMA, en donde dicha LMA presenta uno o más de los factores de riesgo citogenéticos o moleculares indicados anteriormente.

En una realización, el sujeto padece una LMA caracterizada por un riesgo citogenético intermedio, un cariotipo normal (NK) y/o una alta expresión de HOX. En una realización, el sujeto sufre de LMA con un riesgo citogenético intermedio. En una realización, el sujeto sufre de LMA con cariotipo normal (NK). En una realización, el sujeto sufre de LMA con una alta expresión de HOX.

La presente descripción también proporciona un método para determinar la probabilidad de que un sujeto que padece LMA responda a un tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, comprendiendo el método determinar si las células de LMA de dicho sujeto presentan uno o más de los siguientes factores de riesgo citogenético o molecular: Cariotipo normal (NK), NPM1 mutado, CEBPA mutado, FLT3 mutado, DNMT3A mutado, TET2 mutado, IDH1 mutado, IDH2 mutado, RUNX1 mutado, WT1 mutado, SRSF2 mutado, riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal ((abnK)interno), trisomía 8 (+8) y chr(5/7)

anormal, en donde la presencia de dichos uno o más de los siguientes factores citogenéticos o El factor de riesgo molecular en dichas células de LMA es indicativo de que el sujeto tiene una alta probabilidad de responder a dicho tratamiento. En una realización, la mutación en los genes mutados indicados anteriormente se encuentra en una o más de las posiciones representadas en la tabla 3B. En una realización adicional, la mutación en los genes mutados indicados anteriormente es una o más de las mutaciones representadas en la tabla 3B.

En una realización, el método/uso es para tratar la NK-LMA. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con FLT3 mutado (p. ej., FLT3 con duplicaciones internas en tándem, FLT3-ITD). En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con CEBPA mutado. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con DNMT3A mutada. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con TET2 mutado. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con IDH1 mutada. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con IDH2 mutada. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con un RUNX1 mutado. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con el WT1 mutado. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con SRSF2 mutado. En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con un riesgo citogenético intermedio con un cariotipo anormal (interno (abnK)). En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con trisomía 8 (+8). En una realización, el método/uso es para tratar la LMA con un cromosoma anormal (5/7).

En una realización, el método es para el tratamiento de la LMA con cualquier combinación de 2, 3, 4, 5 o más de los factores de riesgo citogenéticos o moleculares mencionados anteriormente.

En una realización, la LMA no es LMA con translocaciones de MLL. En una realización, la LMA no es LMA reorganizada por EVI1. En una realización, la LMA no es LMA con factor de unión central (CBF), por ejemplo, LMA con reordenamientos cromosómicos t (8:21) o inv (16). En una realización, la LMA no es LMA con NRAS mutado, c-Kit mutado y/o TP53 mutado.

En una realización, la LMA es NK-LMA con NPM1 mutado. En una realización, las células de la LMA comprenden un NPM1 mutado, un FLT3 mutado (p. ej., FLT3 con duplicaciones internas en tándem, FLT3-ITD) y un gen de metilación del ADN mutado, tal como el DNMT3A. En otra realización, las células de la LMA comprenden un NPM1 mutado, un FLT3 mutado (p. ej., FLT3 con duplicaciones internas en tándem, FLT3-ITD), un gen de metilación del ADN mutado tal como el DNMT3A, y no comprenden un NRAS mutado.

Los factores de riesgo citogenéticos y moleculares aquí definidos se basan en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008 (Vardiman y col., Blood 2009 114:937-951) y en los avances recientes en la clasificación genómica (Papaemmanuil, E. y col., N Engl J Med 374, 2209-2221, 2016).

En otra realización, el método/uso mencionado anteriormente comprende además determinar la presencia (o ausencia) de uno o más de los factores de riesgo citogenéticos y moleculares definidos en la presente memoria en una muestra que comprende células leucémicas del sujeto, en donde, si están presentes uno o más de los factores de riesgo citogenéticos y moleculares, seleccionar el sujeto para el tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria.

Los métodos y kits para identificar los factores de riesgo citogenéticos o moleculares (mutaciones, translocaciones, fusiones, anomalías cromosómicas, etc.) son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, el cariotipo, la hibridación fluorescente in situ (FISH), la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), la secuenciación del ADN y la tecnología de micromatrices (véase, p. ej., Gulley y col., J Mol Diagn. enero de 2010; 12(1): 3-16). La determinación de la presencia de la (s) mutación (es), translocaciones, fusiones, etc. en la muestra se puede realizar usando cualquier método adecuado (véase, p. ej., Syvänen, Nat Rev Genet. diciembre de 2001;2(12):930-42). Por ejemplo, la presencia de la (s) mutación (es) puede detectarse a nivel del ADN genómico, del transcrito (ARN o ADNc) o de las proteínas. Los ejemplos de métodos adecuados para determinar secuencias y polimorfismos a nivel de ácido nucleico incluyen la secuenciación de la secuencia de ácido nucleico que abarca la(s) mutación(es), p. ej., en el ADN genómico o en el transcrito (ADNc), por ejemplo mediante métodos de "secuenciación de próxima generación" (p. ej., la secuenciación del genoma, la secuenciación del ARN (RNA-seq) u otros métodos de secuenciación; hibridación de una sonda de ácido nucleico capaz de hibridarse específicamente con una secuencia de ácido nucleico que comprende la mutación o mutaciones y no con (o en menor medida con) una secuencia de ácido nucleico correspondiente que no comprende la mutación (es) (en condiciones de hibridación comparables, tales como condiciones de hibridación rigurosas) (p. ej., balizas moleculares); análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP); PCR con polimorfismo de longitud de fragmento amplificado (AFLP-PCR); amplificación de un fragmento de ácido nucleico que comprende la mutación o mutaciones usando un cebador que hibrida específicamente con una secuencia de ácido nucleico que comprende la mutación o mutaciones, en donde el cebador produce un producto amplificado si las mutaciones están presentes y no produce el mismo producto amplificado cuando una secuencia de ácido nucleico que no comprende la mutación o mutaciones se usa como plantilla para la amplificación, la amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos (Nasba), el ensayo de extensión de cebadores, Ensayo de endonucleasa FLAP (ensayo Invader, Olivier M. (2005). Muta Res. 573(1-2):103-10), 5'-nuclease assay (McGuigan F.E. y Ralston S.H. (2002) Psychiatr Genet. 12(3):133-6), oligonucleotide ligase assay. Otros métodos incluyen análisis de hibridación in situ y análisis de polimorfismos conformacionales monocatenarios. Varias plataformas de genotipado de SNP están disponibles comercialmente. Los métodos adicionales serán evidentes para un experto en la técnica.

La determinación de la presencia de la(s) mutación(es) y/o fusión(es) también puede lograrse a nivel de polipéptido/proteína. Los ejemplos de métodos adecuados para detectar alteraciones a nivel de polipéptido incluyen la secuenciación del polipéptido codificado; digestión del polipéptido codificado seguida de un análisis por espectrometría de masas o HPLC de los fragmentos peptídicos, en donde el polipéptido mutado da como resultado una espectrometría de masas o un espectro de HPLC alterado en comparación con el polipéptido no mutado; e inmunodetección mediante un reactivo inmunológico (p. ej., un anticuerpo, un ligando) que presenta una inmunorreactividad alterada con un polipéptido mutado en relación con un polipéptido no mutado correspondiente. La inmunodetección puede medir la cantidad de unión entre una molécula polipeptídica y un anticuerpo antiproteico mediante el uso de marcadores enzimáticos, cromodinámicos, radiactivos, magnéticos o luminiscentes que se unen al anticuerpo antiproteico o a un anticuerpo secundario que se une al anticuerpo antiproteico. Además, pueden usarse otros ligandos de alta afinidad. Los inmunoensayos que pueden usarse incluyen p. ej., ELISA, Western blots, a y otras técnicas conocidas por las personas expertas en la técnicas (véase Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999 y Edwards R, *Immunodiagnosics: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford; Inglaterra, 1999).

Todas estas técnicas de detección también pueden emplearse en el formato de micromatrices, p. ej., micromatrices de SNP, micromatrices de ADN, matrices de proteínas, micromatrices de anticuerpos, micromatrices de tejidos, tecnologías basadas en biochips electrónicos o chips de proteínas (véase Schena M., *Microarray Biochip Technology*, Eaton Publishing, Natick, Massachusetts, 2000).

En otra realización, los métodos descritos en la presente memoria para identificar la presencia de una o más características en las células de la LMA comprenden además obtener o recolectar una muestra biológica de un sujeto. En diversas realizaciones, la muestra puede provenir de cualquier fuente que contenga material biológico adecuado para la detección de la (s) mutación (es), tal como ADN genómico, ARN (ADNc) y/o proteínas, por ejemplo, una muestra de tejido o célula del sujeto (células sanguíneas, células inmunitarias (p. ej., linfocitos), etc., que comprenden células cancerosas, tales como las células leucémicas (p. ej., las células de la LMA). La muestra puede someterse a técnicas de purificación/enriquecimiento celular para obtener una población celular enriquecida en una subpoblación celular o tipo (s) celular (s) específico (s). La muestra puede someterse a técnicas de aislamiento y/o purificación de uso común para el enriquecimiento en ácidos nucleicos (ADN genómico, ADNc, ARNm) y/o proteínas. Por consiguiente, en una realización, el método puede realizarse en una muestra aislada de ácido nucleico y/o proteína, tal como ADN genómico aislado. La muestra biológica puede recolectarse usando cualquier método para la recolección de muestras de líquido, tejido o células biológicas, tal como la punción venosa para la recolección de muestras de células sanguíneas.

La presente descripción también proporciona un método para tratar la LMA, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, en donde dicha LMA presenta una frecuencia de células madre leucémicas (LSC) de aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales, o más.

La presente descripción también proporciona un método para determinar la probabilidad de que un sujeto que padece LMA responda a un tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria, método que comprende determinar la frecuencia de LSC en las células de LMA de dicho sujeto, en donde una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales, o más, es indicativa de que el sujeto tiene una alta probabilidad de responder a dicho tratamiento.

En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 9×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 8×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 7×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 6×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 5×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 4×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 3×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 2×10^5 células totales, o más. En una realización, la LMA presenta una frecuencia de LSC de aproximadamente 1 LSC por cada 1×10^5 células totales, o más.

La frecuencia de la LSC en una muestra de células de LMA puede medirse usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando un ensayo basado en citometría de flujo usando marcadores asociados a la LSC (CD34⁺CD38⁺) y aberraciones de dispersión de la luz (Terwijn y col., *PLoS One*. 22 de septiembre de 2014;9(9):e107587) o usando un ensayo de dilución limitante (LDA) en un modelo de xenotrasplante basado en ratones deficientes en NOD/SCID/IL2R γ (NSG) (Sarry y col., *J Clin Invest*. 2011;121(1):384-395; Pabst, C. y col. *Blood* 127, 2018-2027 y publicación de la patente US-2014/0343051 A1)), tal como se usan en los estudios que se describen a continuación. En una realización, la frecuencia del LSC se mide usando el ensayo de dilución limitante en ratones NSG descrito en los ejemplos siguientes.

En una realización, el método mencionado anteriormente comprende además medir la frecuencia de la LSC en una muestra que comprende células leucémicas del sujeto, y en donde, si la frecuencia de la LSC es de aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células en total, o más, seleccionar el sujeto para el tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para determinar si es probable que un sujeto que padece LMA por cáncer responda a un tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método determinar si la LMA tiene al menos una de las siguientes características: (a) un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red homeobox (HOX); (b) un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 1; (c) bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la tabla 2; (d) uno o más de los siguientes factores de riesgo citogenético o molecular: riesgo citogenético intermedio, cariotipo normal (NK), NPM1 mutado, CEBPA mutado, FLT3 mutado, genes de metilación del ADN mutado, RUNX1 mutado, WT1 mutado, SRSF2 mutado, riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal ((abnK)interno), trisomía 8 (+8) y chr(5/7) anormal; y (e) una frecuencia de células madre leucémicas (LSC) de aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales, o más; en donde la presencia de al menos una de estas características en dicha LMA es indicativa de que es probable que el paciente responda a un tratamiento con el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los métodos para medir las características indicadas anteriormente son bien conocidos en la técnica, y los métodos representativos se han descrito anteriormente.

En otra realización, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria se administra/usa como un profármaco, por ejemplo, como un éster farmacéuticamente aceptable. El término “profármaco” se refiere a análogos de un agente activo (compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que son farmacológicamente aceptables y sustancialmente no tóxicos para el sujeto al que se administran. Más específicamente, el profármaco conserva la eficacia biológica y las propiedades del agente activo y, cuando se absorbe en el torrente sanguíneo de un animal de sangre caliente, se escinde o metaboliza de tal modo que se produce el agente activo original. Los métodos para producir profármacos de compuestos son conocidos en la técnica.

En los métodos/usos de la presente descripción, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar usando cualquier vía convencional, por ejemplo, por vía oral, intravenosa, parenteral, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o pulmonar (p. ej., aerosol).

En una realización, el tratamiento mencionado anteriormente comprende el uso/administración de más de uno (es decir, una combinación de un agente activo o terapéutico o una terapia, siendo uno de ellos el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La combinación de agentes profilácticos/terapéuticos y/o composiciones de la presente descripción se puede administrar o coadministrar (p. ej., de forma consecutiva, simultánea, en momentos diferentes) en cualquier forma de dosificación convencional. La coadministración en el contexto de la presente descripción se refiere a la administración de más de un agente terapéutico en el curso de un tratamiento coordinado para lograr un resultado clínico mejorado. Tal coadministración también puede ser coextensiva, es decir, producirse durante períodos de tiempo superpuestos. Por ejemplo, un primer agente (p. ej., el compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a un paciente antes, de forma concomitante, antes y después o después de administrar un segundo agente activo o terapia. En una realización, uno o más agentes activos se usan/administran en combinación con uno o más agentes que se usan actualmente para prevenir o tratar el trastorno en cuestión, por ejemplo, los fármacos quimioterapéuticos usados para el tratamiento de cánceres tales como la LMA. El compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede usar en combinación con una o más terapias contra el cáncer, por ejemplo, el trasplante de células madre/médula ósea, la radiación y/o la cirugía.

En una realización, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente tecnología proporciona una composición para usar en el tratamiento de la LMA en un sujeto, comprendiendo la composición el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la composición comprende uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. También pueden incorporarse compuestos activos suplementarios en las composiciones. El transportador/excipiente puede ser adecuado, por ejemplo, para uso intravenoso, parenteral, subcutáneo, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o pulmonar (p. ej., administración en aerosol) (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, by Loyd V Allen, Jr, 2012, edición 22, Pharmaceutical Press; Handbook of Pharmaceutical Excipients, by Rowe y col., 2012, edición 7, Pharmaceutical Press). Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse usando métodos estándar conocidos en la técnica mezclando el mubritinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga el grado de pureza deseado con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales.

El término “portador o excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente memoria, tiene su significado normal en la técnica y se refiere a cualquier ingrediente que no sea un ingrediente activo (inhibidor de la actividad mitocondrial tal como el mubritinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en sí mismo que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del ingrediente activo y que no sea tóxico para el sujeto, es decir, es un tipo de portador o excipiente y/o se usa en una cantidad que no es tóxica para el sujeto. Los excipientes/portadores incluyen, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes espesantes, agentes desintegrantes/promotores de la disolución, plastificantes, recubrimientos, formulaciones de capas de barrera, lubricantes, surfactantes, agentes estabilizantes, agentes retardadores de la liberación, potenciadores de la permeación, deslizantes, agentes antiaglomerantes, agentes antiadherentes, agentes estabilizantes, agentes antiestáticos, agentes hinchadores y otros componentes. Como reconocerán los expertos, un solo excipiente puede cumplir más de dos funciones a la vez, p. ej., puede actuar como agente aglutinante y como agente espesante. Como también reconocerán los expertos, estos términos no son necesariamente excluyentes entre sí.

Diluyentes útiles, p. ej. los materiales de relleno incluyen, por ejemplo y sin limitación, el fosfato dicálcico, el difosfato cálcico, el carbonato cálcico, el sulfato cálcico, la lactosa, la celulosa, el caolín, el cloruro sódico, los almidones, el azúcar en polvo, el dióxido de silicio coloidal, el óxido de titanio, la alúmina, el talco, la sílice coloidal, la celulosa microcristalina silicificada y sus combinaciones. Los rellenos que pueden añadir volumen a las tabletas con una dosis mínima de fármaco para producir tabletas de tamaño y peso adecuados incluyen la croscarmelosa sódica NF/EP (p. ej., Ac-Di-Sol™); lactosa anhidra NF/EP (p. ej., Pharmatose™ DCL 21); y/o povidona USP/EP.

Los materiales aglutinantes incluyen, por ejemplo y sin limitación, almidones (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, povidona, ceras y gomas naturales y sintéticas, p. ej., alginato sódico de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (p. ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal NF/EP (p. ej., Cab-O-Sil™ M5P), celulosa microcristalina silicificada (SMCC), p. ej., celulosa microcristalina silicificada NF/EP (p. ej., Prosolv™ SMCC 90) y dióxido de silicio, mezclas de los mismos y similares), veegum, y combinaciones de los mismos.

Los lubricantes útiles incluyen, por ejemplo, aceite de canola, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), óxido de magnesio, estearato de magnesio, aceite mineral, poloxámero, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, estearato de sodio, fumarato, ácido esteárico, talco y estearato de zinc, behapato de glicerilo, laurilsulfato de magnesio, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, benzoato de sodio/acetato de sodio (en combinación), dl-leucina, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, mezclas de los mismos, y similares.

Los agentes de carga incluyen, por ejemplo: celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL® (FMC Corp.) o EMCOCEL® (Mendell Inc.), que también tiene propiedades aglutinantes; fosfato dicálcico, por ejemplo, EMCOMPRESS® (Mendell Inc.); sulfato de calcio, por ejemplo, COMPACTROL® (Mendell Inc.); y almidones, por ejemplo, Starch 1500; y polietilenglicoles (CARBOWAX®).

Los agentes disgregantes o promotores de la disolución incluyen: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas, polímeros reticulados, dióxido de silicio coloidal, osmógenos, mezclas de los mismos y similares, tales como carboximetilcelulosa sódica (AC-DI-SOL®) reticulada, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón (EXPLOTAB®, PRIMO JEL®), polivinilpolipirrolidona reticulada (PLASONE-XL®), cloruro de sodio, sacarosa, lactosa y manitol.

Los antiadherentes y deslizantes que se pueden emplear en el núcleo y/o un recubrimiento de la forma de dosificación oral sólida pueden incluir talco, almidones (p. ej., almidón de maíz), celulosas, dióxido de silicio, laurilsulfato de sodio, dióxido de sílice coloidal y estearatos metálicos, entre otros.

Los ejemplos de acondicionadores de flujo de sílice incluyen dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio y aluminio y goma guar.

Los surfactantes adecuados incluyen surfactantes no iónicos, iónicos y aniónicos farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo de un surfactante es el laurilsulfato de sodio. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Si se desea, también se pueden añadir agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes.

Los ejemplos de agentes estabilizantes incluyen goma arábica, albúmina, alcohol polivinílico, ácido algínico, bentonita, fosfato dicálcico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, ciclodextrinas, monoestearato de glicerilo, hidroxipropilmetilcelulosa, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, propilenglicol, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, cera de carnauba, goma xantana, almidón, estearato (s), ácido esteárico, monoglicérido esteárico y alcohol estearílico.

Los ejemplos de agentes espesantes pueden ser, por ejemplo, el talco USP/EP, una goma natural, tal como la goma guar o la goma arábiga, o un derivado de celulosa, tal como la celulosa microcristalina NF/EP (p. ej., Avicel™ (PH 102), metilcelulosa, etilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Un agente espesante útil es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un adyuvante que está disponible en varios grados de viscosidad.

Los ejemplos de plastificantes incluyen: monoglicéridos acetilados; pueden usarse como aditivos alimentarios; citratos de alquilo, usados en envases de alimentos, productos médicos, cosméticos y juguetes para niños; citrato de trietilo (TEC); citrato de acetiltriethyl (ATEC), punto de ebullición más alto y menor volatilidad que el TEC; citrato de tributilo (TBC); citrato de acetil tributilo (ATBC), compatible con copolímeros de PVC y cloruro de vinilo; citrato de trioctilo (TOC), que también se usa para las encías y los medicamentos de liberación controlada; citrato de acetiltriocilo (ATOC); citrato de trihexilo (THC), compatible con el PVC, también se usa para medicamentos de liberación controlada; citrato de acetil trihexilo (ATHC), compatible con PVC; citrato de butiriltrihexilo (BTHC, citrato de trihexilo-butirilo), compatible con PVC; citrato de trimetilo (TMC), compatible con PVC; éster fenílico del ácido alquilsulfónico, polietilenglicol (PEG) o cualquier combinación de los mismos. Opcionalmente, el plastificante puede comprender citrato de trietilo NF/EP.

Los ejemplos de potenciadores de la permeación incluyen: sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido, DMSO), azonas (p. ej., laurocapram), pirrolidonas (por ejemplo, 2-pirrolidona, 2P), alcoholes y alcanos (etanol o decanol), glicoles (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol), surfactantes y terpenos.

En una realización, la composición farmacéutica es una formulación oral, es para administración oral. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido o píldora.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden incluir (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de agentes activos/composiciones suspendidas en diluyentes, tales como agua, solución salina o PEG 400; b) cápsulas, bolsitas o comprimidos, cada uno de los cuales contenga una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en forma de líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimidos pueden incluir una o más de lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, rellenos, aglutinantes, diluyentes, agentes reguladores, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes, agentes desintegrantes, y portadores farmacéuticamente compatibles. Las formas para pastillas pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, p. ej., sacarosa, así como pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o emulsiones de sacarosa y acacia, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, portadores conocidos en la técnica.

Puede administrarse a un sujeto cualquier cantidad adecuada del compuesto de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica que lo comprenda. Las dosis dependerán de muchos factores, incluido el modo de administración. Típicamente, la cantidad del compuesto contenida en una dosis única será una cantidad que prevenga, retrase o trate eficazmente el cáncer (p. ej., LMA) sin inducir una toxicidad significativa.

Para la prevención, el tratamiento o la reducción de la gravedad del cáncer (p. ej., LMA), la dosis adecuada del compuesto de fórmula I o de su sal o composición farmacéuticamente aceptable dependerá, por ejemplo, del tipo de cáncer a tratar, de la gravedad y el curso del cáncer, de si el compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, o de la composición, se administra con fines preventivos o terapéuticos, del tratamiento previo, del historial clínico y la respuesta del paciente al compuesto de fórmula I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y a la discreción del médico tratante. El compuesto de fórmula I o su sal o composición farmacéuticamente aceptable se puede administrar adecuadamente al paciente de una vez o durante una serie de tratamientos. Preferiblemente, es deseable determinar la curva dosis-respuesta in vitro, y después en modelos animales útiles, antes de ensayar en seres humanos. La presente descripción proporciona dosificaciones para el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y composiciones que lo comprenden. Por ejemplo, según el tipo y la gravedad del cáncer (p. ej., LMA), puede administrarse de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1000 mg por kg (mg/kg) de peso corporal del inhibidor de la actividad mitocondrial por día. En realizaciones, la dosis eficaz puede ser de 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg/ 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, y puede aumentar en incrementos de 25 mg/kg hasta 1000 mg/kg, o puede oscilar entre dos de los valores anteriores. Una dosificación diaria típica puede oscilar entre aproximadamente 1 pg/kg y 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Para administraciones repetidas durante varios días o más, dependiendo de la afección, el tratamiento se mantiene hasta que se produzca la supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles. El progreso de esta terapia se controla fácilmente mediante técnicas y ensayos convencionales. El inhibidor de la actividad mitocondrial, p. ej., el mubritinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar según cualquier pauta posológica o pauta posológica adecuada, p. ej., dos veces al día, una vez al día, cada 2 días, dos veces a la semana, semanalmente, etc. En algunas realizaciones, la administración es una vez al día.

En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 o 20 mg, o aproximadamente 10 mg, del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la composición comprende el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente activo adicional, p. ej., un agente quimioterapéutico. Los agentes activos se combinan/formulan en una sola composición y, por lo tanto, se administran al mismo tiempo para los métodos/usos descritos anteriormente.

La enumeración de una realización para una variable en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o parte de la misma. La enumeración de una realización en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o parte de la misma.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos son realizaciones ilustrativas y no deben interpretarse como una limitación adicional del alcance de la presente invención. Estos ejemplos se entenderán mejor con referencia a las figuras adjuntas. En cualquier caso, solo los compuestos 3A, 10, 38, 40, 65, 71, 81, 120-122, 125, 130, 138, 141 y 147 del ejemplo 6 son parte de la invención.

Los ejemplos que se exponen a continuación en la presente memoria proporcionan síntesis y resultados experimentales obtenidos para ciertos compuestos ejemplares. A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, estabilidades, etc. usados en la especificación y las reivindicaciones deben entenderse modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Como mínimo, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos notificados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se buscan obtener. A pesar de que los rangos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de las realizaciones son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se indican de la modo más preciso posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resultan de variaciones en los experimentos, las mediciones de prueba, los análisis estadísticos, etc.

Ejemplo 1: Materiales y métodos

Muestras de leucemia humana

Este estudio fue aprobado por las Juntas de Ética de la Investigación (REB, por sus siglas en inglés) de la Universidad de Montreal, el Hospital Maisonneuve-Rosemont y el Hospital Charles Lemoyne (Longueuil, QC, Canadá). Todas las muestras de LMA se recolectaron con un consentimiento informado entre 2001 y 2017 según los procedimientos del Banque de Cellules Leucémiques du Québec (BCLQ). Se recogieron unidades de sangre del cordón umbilical (CB) de madres que dieron su consentimiento y se aislaron células CB CD34+ humanas con el kit de selección positiva EasySep® (StemCell Technologies, Vancouver, Canadá, número de catálogo 18056) (Fares y col., Science. 19 de septiembre de 2014;345(6203):1509-12).

Tamiz químico

Células primarias: las células mononucleadas de LMA congeladas se descongelaron a 37 °C en el medio Dulbecco modificado de Iscove (IMDM) que contenía un 20 % de FBS y ADNasa I (100 µg/ml). A continuación, las células se cultivaron en un medio de crecimiento de LMA optimizado como se informó anteriormente (Pabst, C. y col., Nature methods 11, 436-442, 2014): IMDM, 15 % de BIT (albúmina sérica bovina, insulina, transferrina); Stem Cell Technologies®), 100 ng/ml de SCF, 50 ng/ml de FLT3-L, 20 ng/ml de IL-3, 20 ng/ml de G-CSF (Shenandoah®), beta-mercaptoetanol 10⁻⁴ M, SR1 500 nM (Alichem®), 500 nM UM729 (sintetizado en el Centro Central de Química Médica del Instituto de Investigación en Inmunología y Cáncer (IRIC)), gentamicina (50 µg/ml) y ciprofloxacino (10 µg/ml).

Las células CB expandidas son células que son el resultado de 6 días de cultivo suplementado con UM171 de células CB frescas, como se describe en Fares y col., supra. Las células CB frescas son células recogidas directamente de especímenes de sangre del cordón umbilical, tras una selección positiva de CD34 (kit EasySep®, StemCell Technologies, Vancouver, Canadá), como se describe en Fares y col., Science. 19 de septiembre de 2014;345(6203):1509-12. Las células CB (frescas y expandidas) se cultivaron en StemSpan®-ACF (Stemcell Technologies 09855) que contenía SCF 100 ng/ml, TPO 100 ng/ml, FLT3-L 50 ng/ml (Shenandoah®), Glutamax® 1X, LDL 10 µg/ml, ciprofloxacina 10 µg/ml, SR1 500 nM (Alichem®) y 35 nM UM171 (sintetizados en el Centro Central de Química Médica del Instituto para la Investigación en Inmunología y Cáncer (IRIC)).

Líneas celulares. Las células OCI-AML3 se mantuvieron en alfa-MEM, con un 20 % de FBS, mientras que las células BT474 del tumor de mama se mantuvieron en DMEM con un 10 % de FBS. La BT474 (ATCC® HTB-20™) fue un amable obsequio del laboratorio de Sylvie Mader, mientras que las células OCI-AML3 y OCI-AML5 se adquirieron en el banco de células alemán (DSMZ, números de acceso ACC 582 y ACC 247, respectivamente).

Compuestos. Todos los polvos se disolvieron en DMSO y se diluyeron en medio de cultivo inmediatamente antes de su uso. La concentración final de DMSO en todas las condiciones fue del 0,1 %. Los 60 compuestos se adquirieron de varios proveedores, incluidos Santa Cruz, Selleckchem, Calbiochem, AdooQ Bioscience, Cayman chemical y Synkinase.

Ensayos de viabilidad de respuesta a la dosis celular. Las células de los pacientes se sembraron en placas de 384 pocillos a una densidad de 5000 células en 50 µl por pocillo. En el cribado inicial, los compuestos se añadieron a las células sembradas en diluciones en serie (10 diluciones, 1:3, partiendo de 10 µM o 20 µM), por duplicado. Las células tratadas con DMSO al 0,1 % sin compuesto adicional se usaron como controles negativos. Los recuentos de células viables por pocillo se evaluaron después de 6 días de cultivo usando el ensayo CellTiterGlo® (Promega®) según las instrucciones del fabricante. El porcentaje de inhibición se calculó del siguiente modo: $100 - (100 \times (\text{luminiscencia media (compuesto)} / \text{luminiscencia media (DMSO)}))$; donde la luminiscencia media (compuesto) corresponde al promedio de las señales luminiscentes obtenidas para las células tratadas con el compuesto, y la luminiscencia media (DMSO) corresponde al promedio de las señales luminiscentes obtenidas para las células tratadas con DMSO de control.

Los valores de EC₅₀ (correspondientes a la concentración del compuesto requerida para alcanzar el 50 % de inhibición) se calcularon usando ActivityBase® SARView Suite (IDBS, Londres, Reino Unido) y GrafPad® Prism 4.03 (La Jolla, CA, EE. UU.) mediante métodos de ajuste de curvas no lineales de cuatro parámetros.

Evaluación de la frecuencia de células madre leucémicas (LSC).

Las frecuencias de LSC se evaluaron en ratones NSG inmunocomprometidos usando ensayos de dilución limitantes, como se detalló anteriormente (Pabst, C. y col., Blood 127, 2018-2027, 2016). Los ratones NNOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG) se adquirieron en Jackson Laboratory® (Bar Harbor, Maine) y se criaron en una instalación animal libre de patógenos. Todas las muestras de LMA se trasplantaron a través de la vena de la cola a ratones NSG irradiados subletalmente (250 cGy, ¹³⁷Cs-gamma) de 8 a 12 semanas de edad. Las células de la LMA se trasplantaron en cuatro dosis celulares diferentes en grupos de cuatro ratones receptores directamente después de la descongelación. El injerto leucémico humano en médula ósea de ratón se determinó mediante citometría de flujo entre 10 y 16 semanas después del trasplante. En promedio, se adquirieron 150.000 eventos cerrados. Los ratones se consideraron positivos si las células humanas representaban >1 % de la población de células de la médula ósea. Los ratones se excluyeron solo en caso de muerte evidente no relacionada con la leucemia (p. ej., las dos primeras semanas después de la irradiación). Para discriminar entre el injerto de células leucémicas y células normales presentes en muestras de pacientes no clasificadas, solo se consideró que los receptores con proporciones de células CD45⁺CD33⁺ o CD45⁺CD34⁺ superiores a las proporciones de CD19⁺CD33⁺ o CD3⁺ albergaban células de origen leucémico.

Tinción por citometría de flujo

Se usaron los siguientes anticuerpos FACS: CD45 Pacific Blue antihumano (BioLegend 304029), isotiocianato de fluoresceína CD45 (FITC; BioLegend 304006), ficoeritrina CD33 (PE; BD Bioscience 555450), CD33 BV421 (BD 562854), célula presentadora de antígeno CD34 (APC; BD Bioscience 555824), CD34 APC (Stem Cell Technologies 10613), CD3 FITC (BD Bioscience 555332), CD4 APC-Cy7 (BD 560158), CD8 APC (BD 555369), CD3 PE-Cy5 (BD 555334), CD19 PE-Cy7 (BD Bioscience 557835), antirratón CD45.1 APC-eFluor730 (eBioscience 47-0453-82), ERBB2-PE (Biolegend®, 324406), anexina V FITC (BD Bioscience®, 556419). Las células muertas se tiñeron usando yoduro de propidio a una concentración final de 1 pg/ml. Para la cuantificación de ROS, las células se tiñeron con H2DCFDA 1 pM (Thermo Fisher, D399) en condiciones de crecimiento normales. Las células se analizaron en el citómetro de flujo LSRII® (BD Bioscience®), el citómetro BD Canto® II (BD Bioscience) o en un iQue Screener (Intellicyt®) y los resultados se analizaron con el clasificador de células activado por fluorescencia BD (FACS) Diva® 4.1 y el software FlowJo® X.

Secuenciación y cuantificación de mutaciones de próxima generación

El flujo de trabajo para la secuenciación, el análisis de mutaciones y la cuantificación de las transcripciones se ha descrito anteriormente (Lavallée, V.-P. y col. Blood 125, 140-143, 2014; Lavallée, V.-P. y col. Nat. Genet. 47, 1030-1037, 2015). En resumen, las bibliotecas se construyeron con los kits de preparación de muestras de ARN TruSeq® /TruSeq® de ADN (Illumina®). La secuenciación se realizó usando un Illumina® HiSeq 2000 con ciclos de ejecución finales pareados de 200 ciclos. Los datos de secuencia se mapearon en el genoma de referencia hg19 usando el paquete Illumina® Casava 1.8.2 y el software de mapeo Elandv2 según las anotaciones de RefSeq (UCSC, 16 de abril de 2014). Las variantes se identificaron usando Casava 1.8.2 y fusiones o mutaciones más grandes, como duplicaciones parciales en tándem con Tophat 2.0.7 y Cufflinks 2.1.1.

Los niveles de transcripción se indican como lecturas por kilobase por millón de lecturas mapeadas (RPKM) y los genes se anotan según las anotaciones de RefSeq (UCSC, 16 de abril de 2014).

Mediciones de metabolitos por LC/MS (intermedios del ciclo del ácido cítrico y glutatión)

Las mediciones de metabolitos LC/MS se llevaron a cabo en la plataforma McGill Metabolomics. Los estándares de metabolitos auténticos se adquirieron de Sigma-Aldrich Co., mientras que los siguientes disolventes y aditivos de calidad LC/MS se adquirieron de Fisher: acetato de amonio, ácido fórmico, agua, metanol y acetonitrilo. Las células OCI-AML3 (5 millones de células, cuadruplicadas, tratadas con DMSO o Mubritinib 500 nM durante 20 h) se lavaron dos veces con formiato de amonio 150 mM enfriado con hielo, pH 7,2. Los metabolitos se extrajeron después usando 380 µl de mezcla de 50 % de metanol/50 % de agua de grado LC/MS y 220 µl de acetonitrilo frío. A continuación, las muestras se homogeneizaron batiendo una perla cerámica de 1,4 mm durante 2 minutos a 30 Hz (TissueLyser, Qiagen). Se añadió a los lisados un volumen de 300 µl de agua helada y 600 µl de cloruro de metileno enfriado con hielo. Las muestras se agitaron con vórtice y se dejaron reposar en hielo durante 10 minutos para la separación de fases, seguida de una centrifugación a 4000 rpm durante 5 minutos. La capa acuosa superior se transfirió a un tubo fresco preenfriado. Finalmente, las muestras se secaron mediante centrifugación a vacío a -4 °C (Labconco) y se almacenaron a -80 °C hasta que estuvieron listas para la recopilación de datos de LC-MS/MS. Para el análisis por LC-MS/MS, los especímenes se resuspendieron primero en 50 µl de agua y se aclararon mediante centrifugación durante 15 minutos a 15.000 rpm a 1 °C. Las muestras se mantuvieron a 4 °C durante la duración del análisis por LC-MS/MS en el muestreador automático. Los especímenes se separaron mediante U-HPLC (cromatografía líquida de ultra alto rendimiento) (1290 Infinity, Agilent Technologies) usando una columna Scherzo SM-C18 (3 mm x 150 mm) de 3 µm y una columna de protección (Imtakt EE. UU.) que funcionaban a 10 °C.

Experimentos sobre el flujo metabólico de caballitos de mar

Las tasas de consumo de oxígeno y las tasas de acidificación extracelular se midieron usando un Seahorse Bioanalyzer XFe96® o XFe24® de 96 pocillos según las instrucciones del fabricante (Agilent Technologies). La media de Seahorse XF Base se complementó con piruvato 1 mM, glutamina 2 mM y glucosa 10 mM en el caso de la prueba de esfuerzo mitocondrial y con piruvato 1 mM, glutamina 2 mM y sin glucosa en el caso de la prueba de esfuerzo glucolítico. El pH de la media de Seahorse se ajustó entonces a 7,4 antes del ensayo. En resumen, las células leucémicas se sembraron en placas Seahorse de 96 pocillos (o 24 pocillos) recubiertas previamente durante 3 h con polilisina (Sigma-Aldrich, P4707) a una densidad de 75 000 células/pocillo en 100 µl (o 150 000 células/pocillo, en 150 µl) de medio Seahorse preajustado a temperatura/CO₂ por pocillo. Las placas Seahorse se centrifugaron después a 1400 rpm durante 5 min. Luego se añadieron 75 µl (o 375 µl) adicionales de medio Seahorse y, finalmente, las células se analizaron siguiendo las instrucciones del fabricante añadiendo compuestos en un volumen constante de 25 µl (o 75 µl). Los compuestos se inyectaron de forma aguda en las células a una concentración final de 1 pM para el mubritinib, 1 pM para la oligomicina, 0,5 pM para la FCCP, 0,5 pM para la rotenona/antimicina A, la glucosa 10 mM y la 2-desoxiglucosa de 50 mM.

Ensayo sin células para determinar la actividad del complejo ETC I

El kit de ensayo sin células para determinar la actividad del complejo ETC I se adquirió en MitoSciences (Abcam, Cambridge, Reino Unido) y se usó según el protocolo del fabricante. Los valores de IC₅₀ se calcularon usando GrafPad® Prism 4.03 (La Jolla, CA, EE. UU.) mediante métodos de ajuste de curvas no lineales de cuatro parámetros.

Estadísticas

El análisis de la expresión génica diferencial se realizó mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y se aplicó el método del índice de descubrimiento falso (FDR) para el análisis génico global como se ha descrito anteriormente (Lavallée, V.-P. y col. Blood 125, 140-143, 2014). Los valores p diferenciales de supervivencia global se calcularon mediante una prueba de rango logarítmico en pacientes pertenecientes a la cohorte pronóstica de Leucegene.

Ejemplo 2: Los pacientes con LMA con niveles altos de HOX generalmente tienen un mal pronóstico de la enfermedad.

Se demostró que la alta expresión constante de los genes que pertenecen a la red HOX (**figura 1A**) en muestras de células de LMA está asociada con una disminución significativa de la supervivencia general del paciente (**figura 1B**). La **figura 1C** muestra la correlación entre la expresión de HOXA9 y HOXA10 en células leucémicas, y la **figura 1D** muestra que la supervivencia de los pacientes con LMA que pertenecen al grupo alto de HOXA9/HOXA10 es similar a la de los pacientes que pertenecen al subgrupo alto de la red HOX que se muestra en la figura 1B, lo que indica que la alta expresión de HOXA9 y HOXA10 puede usarse como sustituto para la detección de pacientes con alto nivel de red HOX. En general, estos datos muestran que los pacientes que tienen células de LMA que muestran una alta expresión de los genes de la red HOX tienen un mal pronóstico y se beneficiarían de tratamientos de LMA adecuados.

Ejemplo 3: El mubritinib inhibe eficazmente las células de LMA con alto contenido de HOX

Utilizando la alta expresión de HOXA9 y HOXA10 como sustituto para la detección de especímenes de pacientes con una red de HOX alta, se evaluó la supervivencia de los especímenes con HOX con alto contenido de HOX frente a los especímenes con niveles medios/bajos de HOX en contacto con 60 inhibidores dirigidos a los receptores de tirosina quinasas (RTK), miembros de las vías RAS y PI3K (**figura 2A**).

En comparación con las muestras con niveles bajos de HOX, las células de los pacientes con niveles altos de HOX fueron significativamente más sensibles al mubritinib, un inhibidor del RTK ERBB2 (**figura 2B**). No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la sensibilidad para los otros compuestos ensayados.

El cribado de validación de la respuesta a la dosis en una gran cohorte de muestras de LMA confirmó que las células de los pacientes con niveles altos de HOX son significativamente más sensibles al mubritinib que las células con LMA media/baja en HOX (**figuras 2C-D**). La mediana de la EC₅₀ de Mubritinib en la población de LMA analizada fue de aproximadamente 375 nM (**figura 2E**). Los pacientes pertenecientes al grupo sensible al mubritinib (EC₅₀ < 375 nM) tienen una supervivencia global significativamente menor en relación con los pacientes del grupo resistente al mubritinib (EC₅₀ ≥ 375 nM, **figura 2F**). Los especímenes que pertenecen al grupo sensible al mubritinib sobreexpresan los genes de la red HOX (**figura 2G**), según los resultados presentados en el ejemplo 2. Los genes expresados de modo más diferencial (diferencia de 6 veces en los valores de RPKM, RPKM>0,1) se muestran en la **Figura 2H** y la firma transcriptómica completa de la sensibilidad al Mubritinib en la LMA se muestra en la **tabla 2b** (genes sobreexpresados más de 5 veces en los valores de RPKM en células sensibles al mubritinib, RPKM>0,1) y en la **tabla 2a** (genes subexpresados más de 5 veces en los valores de RPKM en células sensibles al mubritinib, RPKM>0,1). En conjunto, estos datos demuestran que el mubritinib es un buen fármaco candidato para el tratamiento de pacientes con LMA y, en particular, de aquellos con una alta expresión de los genes de la red HOX.

Tabla 2a: Genes subexpresados* en pacientes sensibles al mubritinib frente a genes resistentes al mubritinib

Gen	Valor q de FDR	Registro(RPKM+0,0001)*10000 LMA resistente	Registro(RPKM+0,0001)*10000 LMA sensible
ORM1	0,0068	3,6	2,8
PRAME	0,0110	3,7	3,0
MYZAP	0,0019	3,0	2,3
SNORD116.4	0,0002	3,9	3,0
SNORD116.24	0,0008	3,3	2,4
ZNF521	0,0031	4,5	3,6
MSLN	0,0001	3,9	2,6
TINAGL1	0,0034	3,0	2,3
S100A16	0,0011	3,5	2,5
MS4A2	0,0003	3,8	3,0
SNORD116.20	0,0003	3,4	2,4
KIRREL	0,0001	3,0	2,0
PRG3	0,0015	3,9	3,0
ST18	0,0062	3,2	2,4
SNORD116.21	0,0016	3,4	2,5
* Muestras de LMA sensibles al mubritinib (n=100, separación por la mediana de toda la cohorte, EC ₅₀ =375 nM) frente a las resistentes al mubritinib (n=100) según la prueba múltiple de Mann-Whitney corregida por el índice de falso descubrimiento (FDR) aplicada a los datos de secuenciación del ARN. Límites usados: expresión > 0,1 RPKM, registro (cambio de veces) entre especímenes sensibles y resistentes >0,7 (= diferencia de 5 veces en la expresión génica).			

Tabla 2b: Genes sobreexpresados* en pacientes sensibles al mubritinib frente a genes resistentes al mubritinib

Gen	Valor q de FDR	Registro(RPKM+0,0001)*10000 LMA resistente	Registro(RPKM+0,0001)*10000 LMA sensible
HOXA5	0,0065	4,2	5,0
HOXB5	0,0074	3,1	4,0
HOXB9	0,0078	2,3	3,2
HOXA4	0,0081	3,5	4,2

Gen	Valor q de FDR	Registro(RPKM+0,0001)*10000 LMA resistente	Registro(RPKM+0,0001)*10000 LMA sensible
HOXA3	0,0088	3,6	4,4
HOXA9	0,0101	4,5	5,3
HOXA11	0,0206	2,5	3,3
HOXA10.AS	0,0214	3,4	4,1
HOXA11.AS	0,0313	2,5	3,3
COL4A5	0,0006	2,8	4,0
PRDM16	0,0024	2,7	3,5
BEND6	0,0024	2,8	3,6
LINC00982	0,0025	2,1	3,1
NKX2.3	0,0002	2,4	3,9
ANKRD18B	0,0001	2,5	3,4
LOC285758	0,0009	3,8	4,5
MIR4740	0,0011	3,4	4,3
CYP7B1	0,0011	3,0	3,8
HOXA7	0,0043	3,6	4,5
HOXB.AS3	0,0004	2,7	4,1
HOXA.AS3	0,0051	2,9	3,9
HOXA6	0,0055	3,5	4,5

* Muestras de LMA sensibles al mubritinib (n=100, separación por la mediana de toda la cohorte, EC₅₀=375 nM) frente a las resistentes al mubritinib (n=100) según la prueba múltiple de Mann-Whitney corregida por el índice de falso descubrimiento (FDR) aplicada a los datos de secuenciación del ARN. Límites usados: expresión > 0,1 RPKM, registro (cambio de veces) entre especímenes sensibles y resistentes >0,7 (= diferencia de 5 veces en la expresión génica).

Ejemplo 4: Población diana del mubritinib según las clasificaciones genéticas/citogenéticas clásicas

Los resultados de un conjunto de experimentos destinados a identificar los subtipos de LMA más sensibles al mubritinib se representan en las figuras 3A-F y en las **tablas 3A y 5A-5B**. Las figuras 3A y 3E muestran que las células LMA sensibles al mubritinib pertenecen con mayor frecuencia a la clase de riesgo citogenético intermedio, a menudo portan mutaciones en NPM1, IDH1, SRSF2, CEBPA, DNMT3A o FLT3-ITD (**figuras 3B, 3C y 3F**) y, en general, tienen un cariotipo normal (NK, **tabla 3C y figuras 3D y 3E**). Los especímenes mutados más significativamente enriquecidos en comparación con los resistentes al mubritinib fueron IDH1, SRSF2 y CEBPA, mientras que las mutaciones de los especímenes de LMA en NRAS, KIT, FLT3 (no ITD) y TP53 estuvieron infrarrepresentados en el grupo sensible al mubritinib en relación con el grupo resistente al mubritinib (**tabla 3A**). El detalle de las mutaciones se representa en la **tabla 3B**.

Tabla 3A: Enriquecimiento en veces de muestras de pacientes en muestras de LMA sensibles al mubritinib frente a muestras de LMA resistentes al mubritinib según la presencia de un gen mutado.

Genes mutados	Sensible al mubritinib (%)	Resistencia al mubritinib (%)	Sensible/resistente al enriquecimiento de veces
NPM1	36,6	22,4	1,6
FLT3-ITD	30,3	17,8	1,7
FLT3 (sin ITD)	8,5	15,0	0,6
DNMT3A	31,0	24,3	1,3
NRAS	10,6	22,4	0,5
TET2	11,3	9,3	1,2
IDH2	9,2	7,5	1,2
KIT	0,7	16,8	0,0
TP53	3,5	5,6	0,6
RUNX1	6,3	4,7	1,4

Genes mutados	Sensible al mubritinib (%)	Resistencia al mubritinib (%)	Sensible/resistente al enriquecimiento de veces
IDH1	8,5	2,8	3,0
WT1	5,6	4,7	1,2
SRSF2	6,3	1,9	3,4
ASLX1	2,8	5,6	0,5
CEBPA	8,5	0,9	9,0

Tabla 3B: Mutaciones presentes en las muestras de LMA.

Muestra	Mutaciones
ASLX1	R417*, A472-, G643-, G645-, L696-, Q708*, C759*, P763, L775*, E824-, E1006*
CEBPA	L219P, E215*, R204-, L196-, V195-, K194-, Q193-, Q312-, T191-, K304-, A184D, R300S, R178L, Y62*, H6Y, A113-, G96-, A91-, A79G, F77-, F73-, P70-, D69-, G38-, A30-, P23-, Y7*
DNMT3A	K906Q, G890S, L888M, R882H, R882P, R882C, F870-, W795R, S786L, R771*, W753R, F752L, P743S, R736C, F732C, F731Y, N7171, D712Y, G707D, I705T, Q692-, V684-, G673S, S669-, S669F, P625-, R597-, R597P, C586Y, L566*, G543C, Q527*, L508-, R379C, H355-, W330*, R326H, S304-, E30A
FLT3-ITD	575-, A680V, D586-, D593-, D600-, D835H, D835V, D835Y, D839G, E573-, E596-, F590-, F594-, G583-, I836-, K602-, L789-, M578-, M837-, N587-, N676K, Q577-, Q580-, R595-, S451F, S574-, S584-, S585-, T582-, V581-, V592-, W603-, Y572-, Y589-, Y591-, Y597-, Y599-
IDH1	R132C, R132G, R132H, R132S
IDH2	R172K, R140Q, R140L
KIT	D419-, D812V, D812Y, L416-, N818K, T417-, Y418-, Y418S
NPM1	L258-, L287-, W259-, W261-, W288-, W290-
NRAS	G12A, G12C, G12D, G12S, G12V, G13C, G13D, G13R, Q61H, Q61K, Q61R, S17N, Y64D
SRSF2	P95H, P95L, P95R
TET2	A1355T, A1379V, A1837-, A991-, C1271-, C1289S, C1298-, D1384N, D1587-, D688-, E692*, G1137V, G1275R, G1288C, G1430-, G1719-, G1869W, G563-, G613-, H1219D, L1457I, L1511-, M1456-, N1102-, N1103-, N1266S, N1774-, P1115-, P408-, P818-, Q1021-, Q1501*, Q383*, Q635*, Q705*, Q744*, Q810*, R1261C, R1516*, S1050*, S1449-, S1838A, S217-, S675*, Y1598-
TP53	A6P, C124-, E310-, G134R, K93-, L72Q, P190-, P322-, Q4*, R116Q, R141C, R141H, R150W, R26C, R273H, R81*, S83-, T86, V140M, V25F, V84-, V84G, V84M, Y102C, Y73C, Y88C
WT1	A113-, H246-, H441-, P134-, P134Q, P266-, P376-, R369-, R370-, R380-, R458*, R462L, R462P, R462Q, S138-, S381-, S381*, S381X, T385-, V368-, V379-,
* = mutación que introduce un codón de parada; - = mutación por cambio de estructura ASLX1 = NM_015338; CEBPA = NM_004364; DNMT3A = NM_022552; FLT3 = NM_004119; IDH1 = NM_005896; IDH2 = NM_002168; KIT = NM_001093772; NPM1 = NM_002520; NRAS = NM_002524; RUNX1 = NM_001754; SRSF2 = NM_003016; TET2 = NM_017628; TP53 = NM_001276760; WT1 = NM_024426.	

5 **Tabla 3C:** Características clínicas enriquecidas en especímenes de LMA sensibles frente a resistentes al mubritinib*

	Especímenes sensibles al mubritinib (n=100)	Especímenes resistentes al mubritinib (n=100)	Valor P
Edad	58 (20-78)	56 (17-75)	n.s.
WBC (x 10 ⁹ /L)	50 (1,6-361)	46 (1,5-447)	n.s.
Género			
Masculino	49	62	n.s.
Femenino	51	38	n.s.
Riesgo citogenético			
Favorable	4	33	n.s.
intermedio	80	43	5.6E-08
Adverso	15	24	n.s.

	Especímenes sensibles al mubritinib (n=100)	Especímenes resistentes al mubritinib (n=100)	Valor P
Unid	1	0	n.s.
FAB			
M0	1	7	n.s.
M1	40	26	n.s.
M2	16	11	n.s.
M3	0	0	n.s.
M4	11	9	n.s.
	Especímenes sensibles al mubritinib (n=100)	Especímenes resistentes al mubritinib (n=100)	Valor P
M5	2	2	n.s.
M6	0	0	n.s.
M7	0	0	n.s.
NC	12	15	n.s.
Otros	18	30	n.s.
Grupo genético			
t(8:21)	1	11	n.s.
inv(16)	3	22	n.s.
Cariotipo normal	59	25	8.9E-07
K anormal intermedia	17	11	n.s.
NUP98-NSD1	2	2	n.s.
Trisomía/tetrasomía 8	2	1	n.s.
MLL	7	12	n.s.
Monosomía 5	1	1	n.s.
Complejo	7	12	n.s.
EVI1	0	3	n.s.
Otros	1	0	n.s.
Estado HOX			
alto	63	37	0,0002
bajo	37	63	n.s.
*Muestras de LMA sensibles al mubritinib ($EC_{50} < 375$ nM, n=100) frente a resistentes ($EC_{50} \geq 375$ nM, n=100) según una prueba exacta de Fisher corregida por Bonferroni.			

En particular, los especímenes de LMA con mutaciones simultáneas en NPM1, DNMT3A y FLT3-ITD, lo que recientemente se asoció a un pronóstico particularmente adverso (Papaemmanuil, E. y col., Se demostró que N Engl J Med 374, 2209-2221, 2016), era particularmente sensible al mubritinib (mediana de EC_{50} de 96 nM en comparación con 423 nM en otros subtipos de LMA, **figura 3F**). Centrándose en los especímenes con un NK (que representan el 30 % de los pacientes con LMA, figura 3G) o en los especímenes con un NK y mutaciones en la NPM1 (que representan el 25 % de los especímenes de pacientes con LMA, figura 3H), los ensayos de dilución limitantes en ratones inmunodeprimidos demuestran que los especímenes sensibles al mubritinib tienen frecuencias significativamente más altas de células madre leucémicas (LSC) en comparación con los especímenes resistentes al mubritinib. Se ha demostrado que la alta frecuencia de las LSC generalmente se asocia a un aumento de la enfermedad residual mínima (ERM) y un mal pronóstico (ver, p. ej., Moshaver B. y col., Stem Cells 26, 3059-3067 (2008)). En general, estos resultados proporcionan indicaciones útiles para la selección de las poblaciones de pacientes con LMA que podrían beneficiarse más del tratamiento con mubritinib y proporcionan pruebas de una posible relación entre la sensibilidad al mubritinib y la frecuencia de las LSC en las muestras de los pacientes.

Ejemplo 5: Evaluación del mecanismo de acción del mubritinib en la AML

El tratamiento con mubritinib induce una reducción del recuento de células vivas (medido por una disminución en las células negativas al yoduro de propidio (PI)) de un modo dependiente de la dosis (**figura 4A**). Las células se pierden debido a un aumento en el número de células muertas (PI positivas) (**figura 4B**), que parecen morir por apoptosis, como sugiere el aumento de la tinción con anexina V (un marcador de apoptosis) en una línea celular de AML sensible a Mubritinib, OCI-AML3. (**Figura 4C**).

El mubritinib se describe como un inhibidor específico de ERBB2 (Nagasawa, J. y col. *Inf J Urol* 13, 587-592, 2006), y a continuación se evaluó si el mubritinib actúa a través de este objetivo en las células de AML. Se incluyó otro potente inhibidor de ERBB2, el lapatinib, en el cribado primario (**figura 2A**); Sorprendentemente, los 41 especímenes de pacientes con AML analizados eran resistentes al lapatinib, en contraste con el mubritinib (**figura 4D**). Del mismo modo, las células OCI-AML3 eran sensibles al mubritinib, pero no al lapatinib o al sapitinib, otros dos potentes inhibidores del ERBB2 (**figura 4E**), lo que demuestra que los efectos del mubritinib sobre las células de AML no son compartidos por la clase de inhibidores de ERBB2. En general, las células de pacientes con AML que eran sensibles al mubritinib tenían el mismo nivel bajo de expresión del gen ERBB2 que los especímenes resistentes a mubritinib (mediana de alrededor de 0,5 RPKM, **figura 4F**). Finalmente, el análisis por citometría de flujo de la expresión de ERBB2 ha demostrado que la línea celular de AML OCI-AML3 sensible a Mubritinib no expresa niveles detectables de la proteína ERBB2, a diferencia de la línea celular BT474 de cáncer de mama de control positivo (**figura 4G**). En conjunto, estos resultados indican que el mubritinib induce la muerte celular en las células de la AML a través de un objetivo distinto del ERBB2.

A continuación, se evaluó si la apoptosis inducida por el tratamiento con mubritinib implicaba estrés oxidativo, por ejemplo, a través del aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Como se muestra en la **figura 5A**, la apoptosis inducida por mubritinib disminuyó significativamente cuando las células leucémicas AML3 se incubaron en presencia de la N-acetilcisteína (NAC) eliminadora de ROS. Además, el nivel de actividad de ROS (hidroxilo, peroxilo), evaluado mediante el colorante fluorogénico de diacetato de 2',7'-diclorofluorescina (DCFDA), aumentó en las células AML3 tratadas con mubritinib (**figura 5B**). Además, tras el tratamiento con mubritinib (500 nM, 24 h), los niveles de glutatión oxidado aumentaron (**figura 5C**), mientras que los niveles de glutatión reducido disminuyeron (**figura 5D**), en relación con el control del DMSO, en estas células leucémicas, lo que indica que el mubritinib induce estrés oxidativo en las células leucémicas sensibles.

Para evaluar si el estrés oxidativo inducido por mubritinib en células leucémicas sensibles implica actividad mitocondrial, es decir, la actividad de la cadena de transferencia de electrones (ETC), se midió la tasa de consumo de oxígeno en las células tratadas con Mubritinib. Como se muestra en la **figura 5E**, la inyección aguda de mubritinib (1 pM) en células leucémicas OCI-AML3 alteró la tasa de consumo de oxígeno en estas células. Los datos presentados en la **figura 5F** demuestran que el mubritinib presenta un efecto inhibidor sobre la actividad del complejo ETC I. La **figura 5G** muestra que la línea celular leucémica OCI-AML5 es resistente a la muerte celular inducida por mubritinib, a diferencia de las células OCI-AML3, lo que sugiere que estas líneas celulares muestran disparidades en la función metabólica o mitocondrial. Según esta hipótesis, se demostró que las OCI-AML3 eran más sensibles que las OCI-AML5 a otros inhibidores de la actividad mitocondrial tales como la oligomicina (inhibidor de la ATP sintasa F_1-F_0 , complejo V, **figura 5H**), la rotenona (inhibidor de clase A del complejo I, **figura 5I**) y la deguelina (inhibidor de clase A del complejo I, **figura 5J**).

Los resultados representados en las **figuras 6A-6E** muestran que el tratamiento con mubritinib reduce los niveles de varios intermediarios del ciclo del ácido cítrico en las células OCI-AML3, a saber, citrato (**figura 6A**), alfa-cetoglutarato (**figura 6B**), succinato (**figura 6C**), fumarato (**figura 6D**) y malato (**figura 6E**), lo que confirma que Mubritinib altera la actividad/respiración mitocondrial en estas células leucémicas. Se demostró que el tratamiento con mubritinib inhibe la piruvato deshidrogenasa (PDH) de forma indirecta e induce un cambio glucolítico en las células OCI-AML3.

Se ha demostrado que el fármaco antidiabético metformina inhibe la proliferación de líneas celulares tumorales (próstata, melanoma maligno y mama) y sensibiliza sinérgicamente las células FLT3-ITD + de la AML al inhibidor de la quinasa sorafenib mediante la mejora de la autofagia (Wang y col., 2015). Investigación sobre la leucemia 39: 1421-1427). También se ha demostrado que la metformina inhibe el complejo mitocondrial I en las células del cáncer de colon HCT116 p53^{-/-}, pero a diferencia de la rotenona y la antimicina, no aumenta la producción de ROS (H_2O_2) por parte de estas células (Wheaton y col., 2014). *Elife*. 13(3):e02242). Por lo tanto, a continuación se probó si había una correlación entre el efecto del mubritinib y la metformina en las células de AML. Como se muestra en la **figura 7**, la comparación del porcentaje de inhibición de las células de la AML inducida por cada compuesto en los 20 especímenes de AML analizados muestra una falta de correlación (coeficiente de correlación de Pearson $r = -0,17$) entre los efectos inhibidores del mubritinib y la metformina en las células leucémicas, lo que demuestra que estos dos compuestos actúan mediante diferentes mecanismos de acción y se dirigen a diferentes células de AML, y que la actividad del mubritinib contra las células de AML implica la inducción de producción de ROS.

El efecto inhibidor del mubritinib sobre la actividad enzimática del complejo I en las células OCI-AML3 se evaluó adicionalmente usando el kit de ensayo en microplacas de actividad enzimática del complejo I según las instrucciones del fabricante (Abcam, núm. de catálogo ab109721). Este ensayo mide la actividad de tipo diaforasa del complejo I, que no depende de la presencia de ubiquinona y, por lo tanto, los inhibidores que se unen en o cerca del sitio de unión de la ubiquinona, como la rotenona, no inhiben este ensayo. Los resultados representados en las **figuras 8A y B**

muestran que el efecto inhibitor del mubritinib sobre el complejo I es independiente del NADH (es decir, depende de la ubiquinona), como se describe para los inhibidores de clase A, tales como la rotenona (Fato y col., Biochim Biophys Acta, mayo de 2009; 1787(5): 384-392), lo que concuerda con la capacidad del mubritinib para aumentar ROS en estas células. La **figura 9** representa el supuesto mecanismo de acción del mubritinib para inducir la muerte de las células tumorales. El mubritinib se une al complejo I y lo inhibe de un modo dependiente de la ubiquinona, lo que lleva a la inducción de la producción de ROS y a la muerte celular inducida por ROS en las células sensibles.

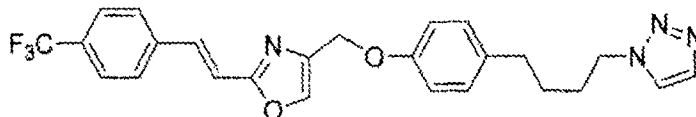
En vista de estos resultados, se sintetizaron compuestos heterocíclicos que tenían similitudes estructurales con Mubritinib y se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir el crecimiento de las células OCI-AML3, que demostraron ser sensibles a la producción de ROS inducida por Mubritinib.

Ejemplo 6: Síntesis de compuestos

Glosario

- t-BuOH: alcohol terc-butílico
- DCM: diclorometano
- DIPEA: diisopropiletilamina
- DMF: dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- EA: acetato de etilo
- EDC: Clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
- HATU: Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-(bis (dimetilamino)metileno)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
- Hx: hexano
- HOST: Hidroxibenzotriazol
- ISCO: Sistema de cromatografía Teledyne ISCO CombiFlash
- Me-THF: 2-metiltetrahidrofurano
- min: minuto
- ta: temperatura ambiente

Compuesto 1: Mubritinib, es decir, (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil-2-(4-trifluorometil)estiril)oxazol:



Etapas 1: Metanosulfonato de 4-(4-metoxifenil)butilo



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,81 ml, 36,1 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una mezcla de 4-(4-metoxifenil)butan-1-ol (5 g, 27,7 mmol) y trietilamina (5,22 ml, 37,4 mmol) en CH₂Cl₂ (75,0 ml, 1165 mmol) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se calentó lentamente a 20 °C. Después de 1 h, se lavó con agua (50 ml), HCl al 2 % (60 ml) y NaHCO₃ al 4 % en peso. (60 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 7,32 g (102 %) del compuesto del título.

Etapas 2: 1-(4-azidobutil)-4-metoxibenceno



Método A: Se añadió azida sódica (2,346 g, 36,1 mmol) a una solución de metanosulfonato de 4-(4-metoxifenil)butilo añadido (7,17 g, 27,8 mmol) en DMF y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se calentó a 40 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color canela. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hex/EtOAc) para dar 5,45 g de 1-(4-azidobutil)-4-metoxibenceno.

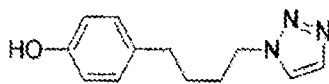
Método B: Preparación alternativa: Se añadió diisopropil azodicarboxi (DIAD) (13,46 g, 66,6 mmol) gota a gota a una solución fría de trifenilfosfina (17,46 g, 66,6 mmol) en THF (77 ml). Después de 20 minutos, se añadió 4-(4-metoxifenil)butan-1-ol (9,60 ml, 55,5 mmol) en THF (77 ml) gota a gota y se agitó durante 40 minutos, después se añadió gota a gota fosforazidato de difenilo (15,54 ml, 72,1 mmol). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida y el compuesto crudo se purificó primero con una capa de gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc (95/5) y después mediante ISCO usando una columna RediSep® (hex/EtOAc (0-10 %)) para dar 5,36 g del compuesto del título.

Etapas 3: 1-(4-(4-Metoxifenil)butil)-1H-1,2,3-triazol



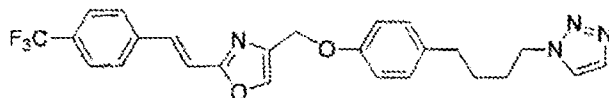
Una mezcla de 1-(4-azidobutil)-4-metoxibenceno (3,0 g, 14,62 mmol) en acetato de vinilo (45,0 ml, 488 mmol) en un tubo sellado se calentó a 120 °C durante la noche. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM/EA) para dar 3,38 g (92 %) del compuesto del título. LRMS + H⁺ = 232,1.

Etapas 4: 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol



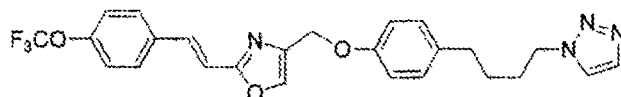
1-(4-(4-metoxifenil)butil)-1H-1,2,3-triazol (3,38 g, 14,61 mmol) en HBR-agua al 48 % en peso. (9,57 ml, 85 mmol) se calentó a 90 °C y se agitó durante la noche. Se añadió hidróxido de sodio 4 M en agua (38,3 ml, 153 mmol) gota a gota y la capa acuosa se lavó con tolueno (15 ml). La capa acuosa se ajustó a un pH de 6,0 a 6,5 mediante la adición de HCl 6M en agua (7,79 ml, 46,8 mmol) y la mezcla se extrajo con una mezcla de EA (35,9 ml, 367 mmol) y THF (17,94 ml, 219 mmol). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml) y a la capa orgánica se añadió carbón activado (270 mg). Se agitó durante 15 minutos, se filtró y se concentró hasta sequedad. La cristalización en acetato de etilo-hexano dio 2,80 g (88 %) del producto del título.

Etapas 5: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-trifluorometil)estiril)oxazol

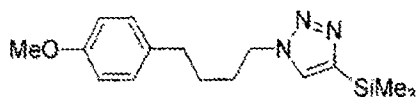


Una mezcla de (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,058 g, 0,203 mmol), preparada de según la publicación de patente internacional núm. WO 01/77107, el carbonato de potasio (0,038 g, 0,276 mmol) y el fenol anterior (0,040 g, 0,184 mmol) en DMF (0,368 ml) se calentaron a 80 °C durante 5 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 1 ml de agua-MeOH (3-1). El precipitado se filtró y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM/MeOH; 0-10 %) para dar 0,040 g (46 %) del compuesto del título. LRMS + H⁺ = 469,1; (véase el documento WO 01177107 A1)

Compuesto 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-trifluorometoxi)estiril)oxazol



Etapas 1: 1-(4-(4-Metoxifenil)butil)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol



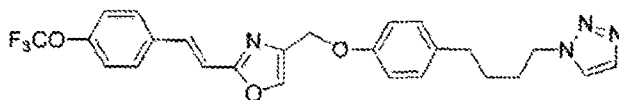
A una solución de etiniltrimetilsilano (0,700 g, 7,12 mmol) en DCM (5 ml)-tBuOH (5 ml)-agua (5 ml) se añadió 1-(4-azidobutil)-4-metoxibenceno (0,87 g, 4,24 mmol), etapa 2 del compuesto 1, seguido de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,159 g, 0,636 mmol) y ascorbato de sodio (0,378 g, 1,907 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se filtró y la mayor parte del disolvente se retiró. A continuación, se extrajo en EA (2 veces), se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx/EA; 0-80 %) dieron 0,22 g (17 %) del compuesto del título.

Etapa 2: 4-(4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol:



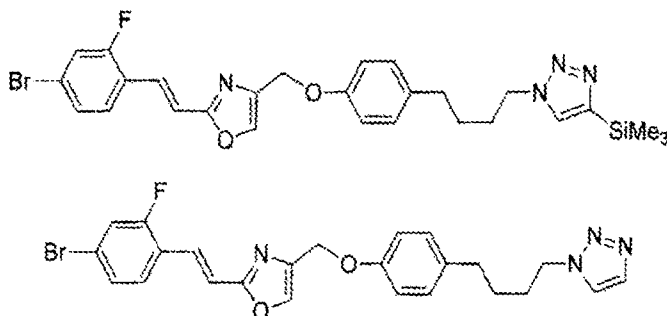
Se añadió BBr_3 (2,17 ml, 2,17 mmol) gota a gota a un sol a -78°C de 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol (0,22 g, 0,72 mmol) en DCM (5,0 ml). Después de 45 minutos a -78°C , la solución se llevó a 0°C y se dejó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se interrumpió con 2 ml de MeOH y se agitó con una solución saturada de NaHCO_3 durante 1 h. Se diluyó con DCM y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,175 g (83 %) de material crudo.

Etapa 3: (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-trifluorometoxi)estiril)oxazol

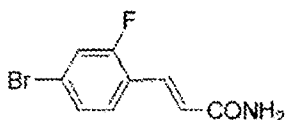


Se añadió NaH al 60 % (7,90 mg, 0,198 mmol) a una solución de 4-(4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol (0,052 g, 0,181 mmol) en THF (0,823 ml) a 0°C . Después de 10 min, se añadió (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol (0,050 g, 0,165 mmol) y se calentó durante la noche a 80°C . La mezcla se enfrió rápidamente con una solución de NH_4Cl y se extrajo 2 veces con EA. La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (agua-MeOH, HCO_2H al 5 %; 35 %-100 %) para dar 0,024 g (30 %) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,61 - 1,67 (m, 2 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,58 - 2,65 (m, 2 H) 4,40 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 5,02 (d, $J=0,78$ Hz, 2 H) 6,88 - 6,95 (m, 3 H) 7,08 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,25 (d, $J=9,00$ Hz, 2 H) 7,49 - 7,59 (m, 4 H) 7,69 (d, $J=13,69$ Hz, 2 H). LRMS + H^+ : 485,2.

Compuestos 3A y 3B: (E)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)-4-((4-(4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol y (E)-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol



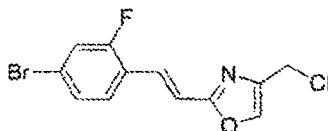
Etapa 1: (E)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)acilamida



Se añadió cloruro de oxalilo (0,429 ml, 4,90 mmol) a una suspensión de ácido (E)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrílico (1 g, 4,08 mmol) en DCM (27,2 ml) a 0°C y se añadió DMF (8,74 μl , 0,122 mmol). Se pone a temperatura ambiente y se deja reposar durante 2 horas. Se retiró el disolvente, se recogió el residuo en EA y se retiró el disolvente. Se recogió en EA y se añadió lentamente NH_4OH concentrado (6,15 ml, 86 mmol). Se agitó durante 30 minutos y se diluyó con

EA. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,88 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CCl_3) δ ppm 5,60 (br. s., 2 H) 6,59 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,66 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H).

5 Etapa 2: (E)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)-4-(clorometil)oxazol



10 Una mezcla de (E)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrilamida (0,876 g, 3,59 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (0,911 g, 7,18 mmol) en tolueno (7,18 ml) se calentó a reflujo con un Dean-Stark durante 24 h. El disolvente se retiró y el residuo se absorbió en SiO_2 con DCM. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-40 %) dieron 0,61 g del compuesto del título. LRMS + H^+ : 315,9.

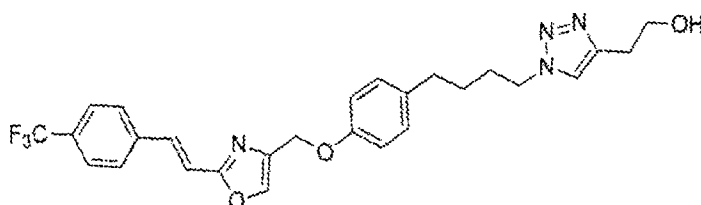
15 Etapa 3: (E)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)-4-((4-(4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol y (E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol

20 Se añadió NaH al 60 % (6,89 mg, 0,172 mmol) a una solución de aducto del compuesto 2, etapa 2 (0,042 g, 0,144 mmol) en DMF (0,718 ml). Después, a 0 °C, se añadió el oxazol anterior (0,050 g, 0,158 mmol). Se llevó a temperatura ambiente durante 3 h, más tarde se inactivó con una solución de NH_4Cl . Se extrajo 2 veces con EA, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-100 %) para dar 0,010 g de (E)-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol 3A. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,61-1,67 (m, 2 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,58 - 2,65 (m, 2 H) 4,40 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 5,02 (d, $J=0,78$ Hz, 2 H) 6,88 - 6,95 (m, 3 H) 7,08 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,25 (d, $J=9,00$ Hz, 2 H) 7,49 - 7,59 (m, 4 H) 7,69 (d, $J=13,69$ Hz, 2 H). HRMS+ H^+ : 499,0946.

25 El segundo aducto necesitó más purificación mediante HPLC preparativa (agua-MeOH, HCO_2H al 5 %, 35 %-100 %) para dar 0,036 g de (E)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)-4-(4-(4-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol 3B. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,31 (s, 9 H) 1,58 - 1,70 (m, 2 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,60 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,37 (t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 6,91 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,05 - 7,10 (m, 3 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,41 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,57 (d, $J=16,82$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H). HRMS + H^+ : 571,1344.

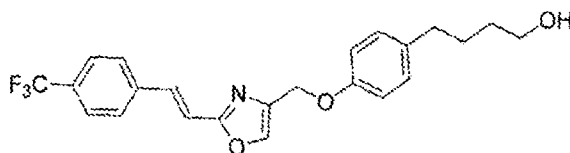
30

Compuesto 4: (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-Trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol



35

Etapa 1: (E)-4-(4-((2-(4-Trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ol

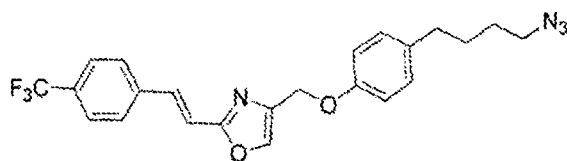


40 Una mezcla de (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,249 g, 0,866 mmol), 4-(4-hidroxibutil)fenol (0,12 g, 0,722 mmol), K_2CO_3 (0,120 g, 0,866 mmol) y NaI (0,108 g, 0,722 mmol) en acetona (3,61 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se diluyó con EA y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA y se combinó con la anterior. Después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Tol-EA; 0-100 %) dieron 0,115 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,33 - 1,47 (m, 2 H) 1,49 - 1,62 (m, 2 H) 3,39 (q, $J=6,26$ Hz, 2 H) 4,34 (t, $J=5,28$ Hz, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 6,90- 6,97 (m, 2 H) 7,11 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,34 (d, $J=16,82$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,76 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,95 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H), 8,24 (s, 1 H).

45

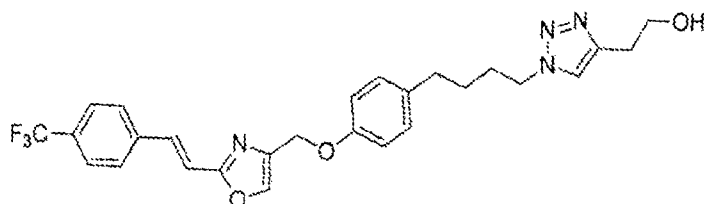
50 Etapa 2: (E)-4-(4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol

50



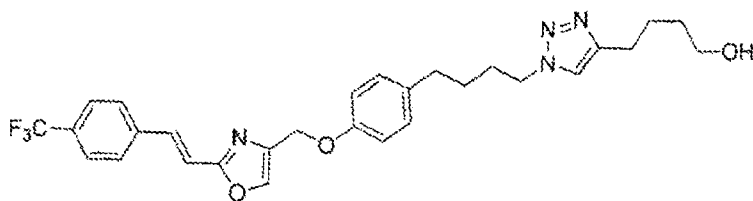
Este compuesto se preparó de modo similar a la etapa 2 del compuesto 1 (método B). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,58 - 1,75 (m, 4 H) 2,61 (t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 3,29 (t, $J=6,65$ Hz, 2H) 5,04 (d, $J=0,78$ Hz, 2 H) 6,90- 6,97 (m, 2 H) 7,03 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,12 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,56 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 4 H) 7,69 (s, 1 H).

Etapla 3: (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-Trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol



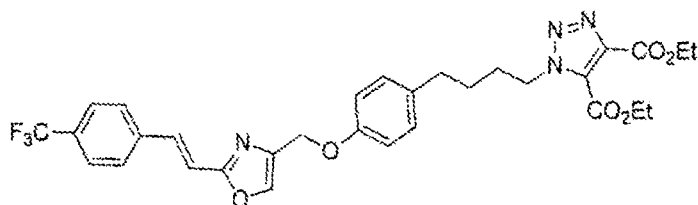
Se agitaron $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2,1 mg, 8,4 μmol) y but-3-in-1-ol (3,9 mg, 0,05 mmol) en THF (0,28 ml) y trietilamina (9,4 μl , 0,06 mmol) durante 15 min, después se añadió el análogo azido anterior (0,025 g, 0,057 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió SiO_2 y se retiró el disolvente. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hex-EA; 0-100 %) dieron 0,012 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 -1,55 (m, 2 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,74 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 3,61 (q, $J=5,80$ Hz, 2H) 4,31 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,67 (t, $J=5,28$ Hz, 1 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,10 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,34 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,62(d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,76 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 7,95 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H). HRMS + H^+ : 513,2129.

Compuesto 5: (E)-4-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il-metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butan-1-ol



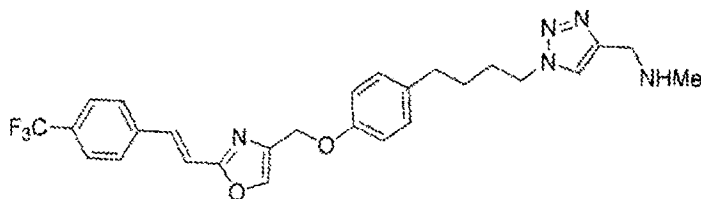
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 4 con hex-5-in-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,46 (quin, $J=7,60$ Hz, 2 H) 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,31 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,93 (m, 2 H) 7,07 (m, 2 H) 7,15 - 7,31 (m, 5 H) 7,34 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 7,82(s, 1 H) 7,95 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 541,2.

Compuesto 6: 1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxilato de (E)-dietilo



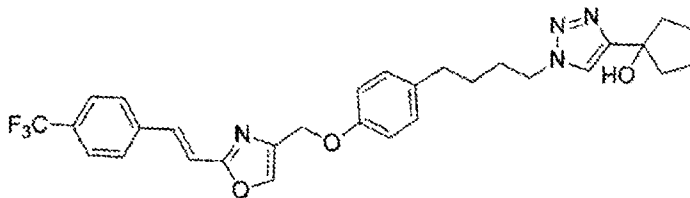
El (E)-4 ((4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,025 g, 0,057 mmol) y but-2-inedioato de dietilo (0,019 g, 0,113 mmol) en tolueno (0,283 ml) se calentaron a 105 $^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Purificación por HPLC preparativa (agua-MeOH, HCOOH al 5 %; 35 %-100 %) dieron 0,015 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,21 - 1,31 (m, 6 H) 1,51 (quin, $J=7,40$ Hz, 2 H) 1,83 (quin, $J=7,24$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 4,26-4,40 (m, 4 H) 4,56 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,09 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,95 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 613,2.

Compuesto 7: (E)-N-metil-1-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina



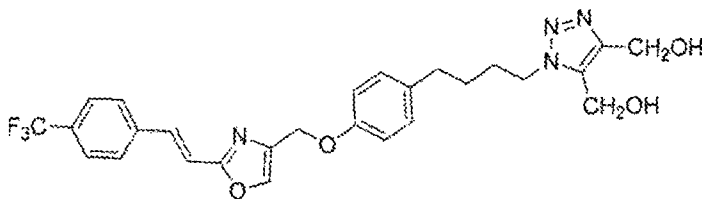
A una solución de N-metilprop-2-in-1-amina (0,016 g, 0,226 mmol) en DCM (0,251 ml), tBuOH (0,251 ml) y agua (0,251 ml) se añadió (E)-4-((4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopentanol (0,050 g, 0,113 mmol) seguido de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,021 g, 0,085 mmol) y de ascorbato de sodio (0,034 g, 0,170 mmol). Se agitó durante una noche, se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano y se calentó para obtener una solución. Esto se desactivó con una solución de NH_4Cl y la fase orgánica se separó y se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se purificaron en ISCO usando una columna RediSep® DCM-MeOH- NH_4OH (77,5 -22-2,5 %) para dar 0,016 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,63 (m, 4 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,72 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,95 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,13 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,34 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=16,82$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,95 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,43 (br. s., 1 H). LRMS + H^+ : 512,2.

Compuesto 8: (E)-1-(1-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopentanol



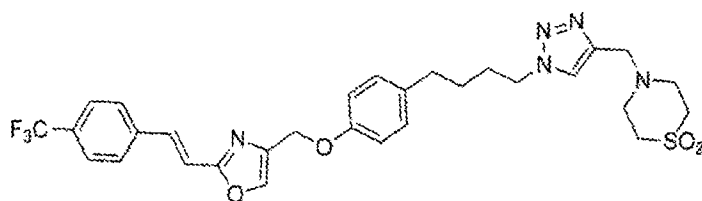
A una solución de 1-etilciclopentanol (0,025 g, 0,226 mmol) en DCM (0,251 ml)-tBuOH (0,251 ml)-agua (0,251 ml) se añadió primero (E)-4-((4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopentanol (0,050 g, 0,113 mmol) seguido de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,021 g, 0,085 mmol) y ascorbato de sodio (0,034 g, 0,170 mmol). Esto se agitó durante la noche. Se tomó 2-metiltetrahidrofurano y se calentó para obtener una solución y se enfrió con una solución de NH_4Cl . Se separó y se extrajo con Me-THF. Se combinó, el Na_2SO_4 se secó y el disolvente se retiró. Se absorbió en SiO_2 y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® Hx-EA (30-100 %) para dar 40 mg del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,51 (quin, $J=7,60$ Hz, 2 H) 1,61 - 1,71 (m, 2 H) 1,74 - 1,86 (m, 6 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 2,54 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,32 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,93 (s, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,34 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,95 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 553,2.

Compuesto 9: (E)-1-(1-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4,5-diil)dimetanol



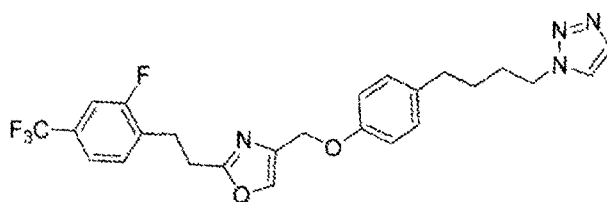
Una mezcla de (E)-4-((4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclopentanol (0,030 g, 0,068 mmol) y but-2-in-1,4-diol (0,025 ml, 0,339 mmol) se calentó a 90°C durante 8 h. El producto crudo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH; 0-10 %) para dar 0,016 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (quin, $J=7,80$ Hz, 2 H) 1,83 (quin, $J=7,20$ Hz, 1 H) 2,55 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 4,34 (t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 4,49 (d, $J=5,48$ Hz, 2 H) 4,58 (d, $J=5,48$ Hz, 2 H) 4,95 - 5,03 (m, 3 H) 5,31 (t, $J=5,48$ Hz, 1 H) 6,94 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,11 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,34 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,76 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,95 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 529,2.

Compuesto 10: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tiomorfolina



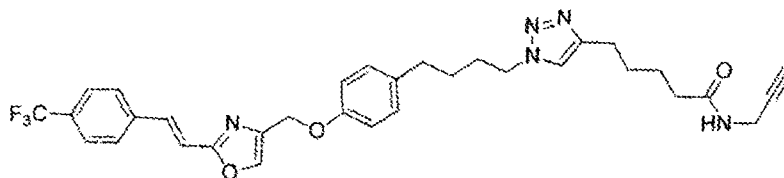
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 7 con 1,1-dióxido de 4-(prop-2-in-1-il)tiomorfolina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,53 Hz, 2 H) 1,80 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 2,83 - 2,90 (m, 4 H) 3,05 - 3,12 (m, 4 H) 3,75 (s, 2 H) 4,35 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 616,1.

Compuesto 11: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenetil)oxazol

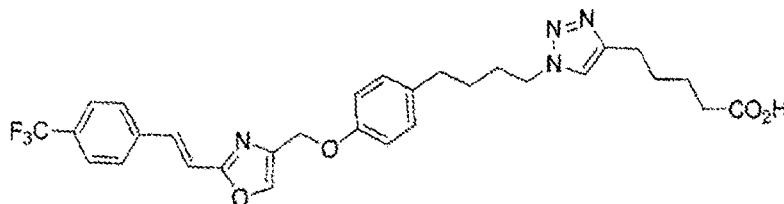


Una suspensión del compuesto 48 (31 mg, 0,064 mmol) y Pd-C al 10 %, tipo Degussa, húmedo al 50 % (5,43 mg, 2,55 pmol) en EA (2 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla se filtró y se recargó con más Pd-C al 10 %, tipo Degussa, húmedo al 50 % (5,43 mg, 2,55 pmol), EA (2 ml) y MeOH (2 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla se filtró en un filtro de jeringa de 45 μm, se lavó con MeOH (1 ml) y después con EA (2 ml) y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CCl₃) δ ppm 1,59 - 1,67 (m, 2 H) 1,94 (dt, J=14,98, 7,33 Hz, 2 H) 2,61 (t, J=7,57 Hz, 2 H) 3,06 - 3,15 (m, 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 4,40 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 4,95 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,86 - 6,92 (m, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 489,3.

Compuesto 12: (E)-N-(prop-2-in-1-il)-5-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamida

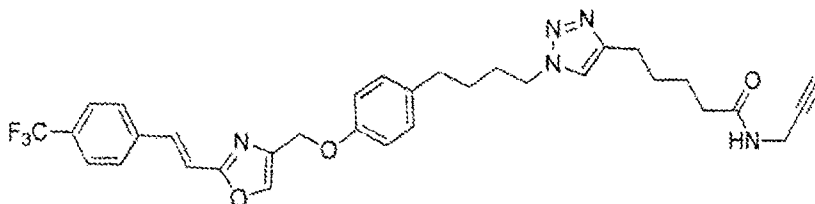


Etapla 1: Ácido (E)-5-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico



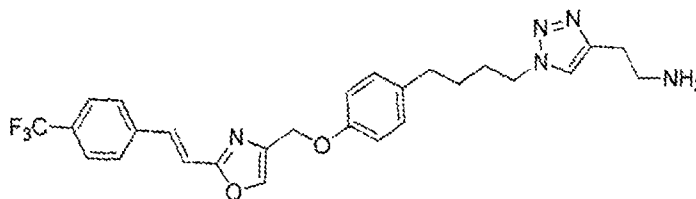
A (E)-4-((4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,150 g, 0,339 mmol) y ácido hept-6-inoico (0,064 g, 0,509 mmol) en tBuOH (2,5 ml)-DCM (2,500 ml)-agua (2,500 ml) se añadió primero sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,063 g, 0,254 mmol) seguido de ascorbato de sodio (0,101 g, 0,509 mmol). Después de 1 h, se diluyó con EA-agua y se filtró sobre celite. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas se combinaron, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y el disolvente se retiró. El residuo crudo se absorbió en SiO₂ y se purificó en una capa corta de SiO₂ con EA al 100 % seguido de un MeOH al 5 % en EA para dar 0,146 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 - 1,63 (m, 6 H) 1,72 - 1,84 (m, 2 H) 2,23 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,59 (t, J=7,24 Hz, 2H) 4,30 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 11,99 (br. s., 1 H).

Etapla 2: (E)-N-(prop-2-in-1-il)-5-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamida



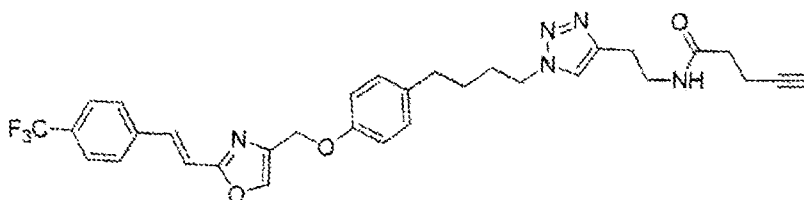
Se añadió HATU (0,067 g, 0,176 mmol) al ácido (E)-5-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (0,080 g, 0,141 mmol) en DMF (1,0 ml). Después de 10 minutos, se añadió la base de Hunig (0,074 ml, 0,422 mmol) seguida de prop-2-in-1-amina (9,69 mg, 0,176 mmol) y se dejó reposar durante la noche. Después se diluyó con una solución de EA y NaHCO₃ y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA. Las fases combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se absorbieron en SiO₂ para purificarse en ISCO usando una columna Redisep[®] usando DCM-MeOH-NH₄OH (77,5-20-2,5) para dar 0,056 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 - 1,59 (m, 6 H) 1,78 (quin, J=7,40 Hz, 2 H) 2,10 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 2,52 - 2,55 (m, 2 H) 2,58 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 3,07 (t, J=2,35 Hz, 1 H) 3,83 (dd, J=5,28, 2,54 Hz, 2 H) 4,30 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,19 - 8,29 (m, 2 H). LRMS + H⁺: 606,6.

Compuesto 13: (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanamina



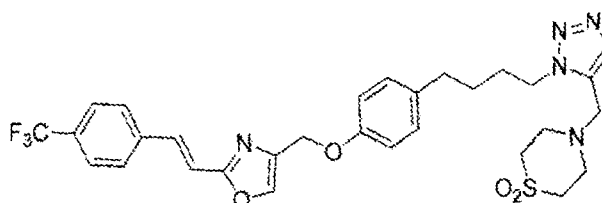
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 7 con but-3-in-1-amina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (dt, J=15,06, 7,73 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,66 (br. s., 2 H) 2,78 (br. s., 2 H) 4,31 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H). HRMS + H⁺: 512,2280.

Compuesto 14: (E)-N-(2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)pent-4-inamida

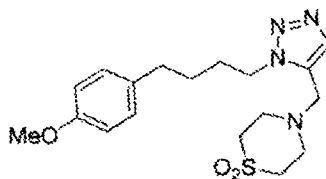


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 12, etapa 2, con ácido pent-4-inoico y el compuesto 13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (quin, J=7,20 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,40 Hz, 2 H) 2,20 - 2,27 (m, 2 H) 2,30 - 2,37 (m, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 2,69 - 2,78 (m, 3 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 4,31 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 3 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 592,2.

Compuesto 15: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tiomorfolina

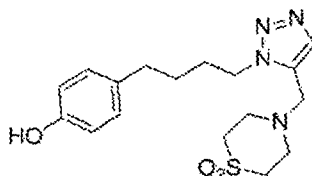


Etapla 1: 1,1-dióxido de 4-((1-(4-(4-metoxifenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tiomorfolina



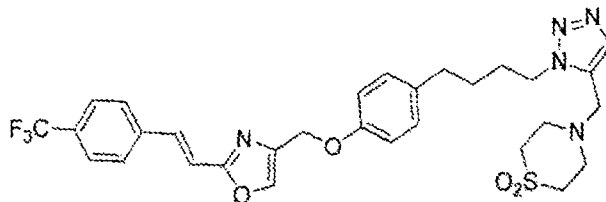
- 5 Se añadió tetrámero de cloro (pentametilciclopentadienil)rutenio (II) (0,039 g, 0,036 mmol) a una solución desgasificada del intermedio del compuesto 1 de la etapa 2 y 1,1-dióxido de 4-(prop-2-in-1-il)tiomorfolina (0,169 g, 0,974 mmol) en DMF (6,50 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con EA-agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA. Después se combinaron, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y el disolvente se retiró. Se absorbió en SiO₂ y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH-NH₄OH; 77,5-20-2,5) para dar 0,160 g de una mezcla 1:1 del compuesto del título con el alquino de partida.

Etapla 2: 1,1-dióxido de 4-((1-(4-(4-hidroxifenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tiomorfolina



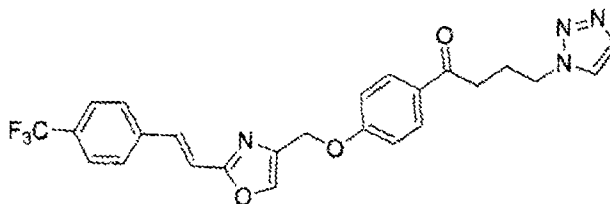
- 15 Una mezcla de la mezcla anterior en HBr (48 %) en agua; 2,5 ml) se calentó a 95 °C durante 3,5 h. Después se diluyó con tolueno y se eliminaron los disolventes. El residuo se recogió en DCM y se inactivó con una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Se combinaron, Na₂SO₄, se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró. Después se absorbió en SiO₂ y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM/MeOH; 0-10 %) para dar 0,036 g del compuesto del título.

Etapla 3: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-(4-((2-(4-fluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)tiomorfolina

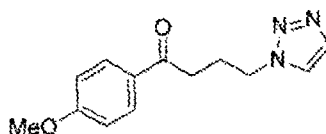


- 25 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 5, con el fenol anterior y (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (quin, J=7,30 Hz, 2 H) 1,80 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,55 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 2,86 (br. s., 4 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,77 (s, 2 H) 4,35 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 - 7,66 (d, 2 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 616,1.

Compuesto 16: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ona

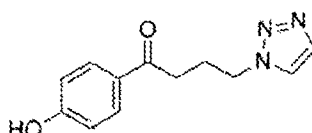


- 35 Etapla 1: 1-(4-metoxifenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona



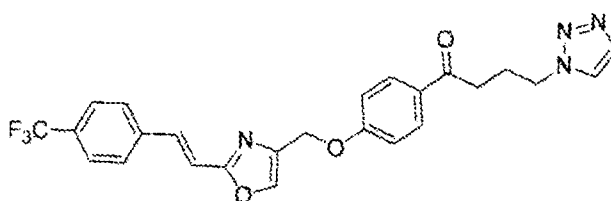
4-azido-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (1,32 g, 6,02 mmol), preparada a partir de la publicación de patente internacional núm. El documento WO 2006/032453 en acetato de vinilo (100 ml) se calentó en el microondas durante 14 h a 120 °C en tres experimentos separados y se combinó al final de los experimentos. El disolvente se retiró y el producto crudo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 25-100 %) para dar 1,22 g del compuesto del título.

Etapas 2: 1-(4-hidroxifenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona



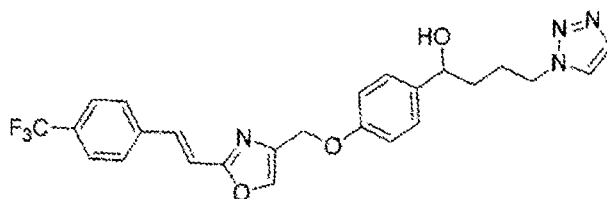
Una mezcla de la cetona anterior (0,500 g, 2,039 mmol) en HBr al 48 % en agua (5,0 ml, 92 mmol) se calentó a 90 °C durante 24 h. El disolvente se retiró y el residuo se diluyó con EA. La solución se neutralizó con una solución de NaHCO₃ y se acidificó con una solución de ácido tartárico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,25 g del compuesto del título en crudo.

Etapas 3: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ona



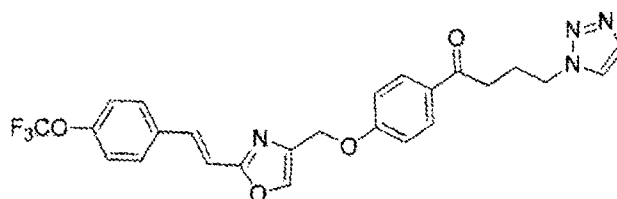
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 5, con el fenol anterior y (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,15 (quin, J=7,00 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,45 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,87 - 7,99 (m, 4 H) 8,17 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 483.3.

Compuesto 17: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ol



La cetona anterior (0,013 g, 0,027 mmol) en MeOH (1,5 ml) se calentó en el microondas durante 4 minutos a 140 °C para obtener el producto en solución. A continuación, a temperatura ambiente, se añadió NaBH₄ (0,005 mg, 0,132 pmol). La mezcla se enfrió bruscamente con HOAc y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 80-100 %) dieron 0,0044 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 - 1,60 (m, 2 H) 1,68 - 1,82 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 4,37 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,45 - 4,54 (m, 1 H) 5,00 (s, 2 H) 5,14 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,83 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H). HRMS + H⁺: 485,1774.

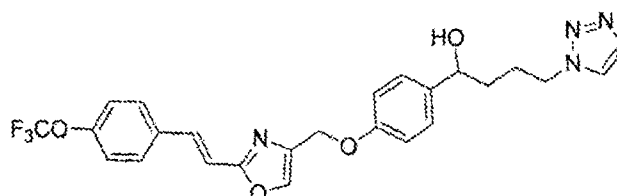
Compuesto 18: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-(2-(4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ona



Este compuesto se sintetizó como se describe en el Ejemplo 1 (página 20) de la Publicación de Patente Internacional núm. WO 2006/032453.

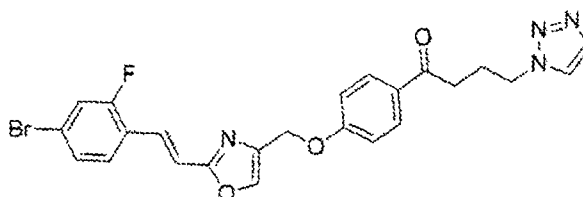
5

Compuesto 19: (E)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(4-(2-(4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ol



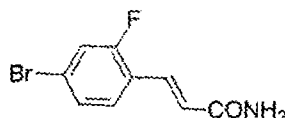
10 Este compuesto se sintetizó como se describe en el Ejemplo 2 (página 22 y compuesto 22) de la Publicación de Patente Internacional núm. WO 2006/032453. LRMS + H⁺: 501,2.

Compuesto 20: (E)-1-(4-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona



15

Etapla 1: (E)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrilamida

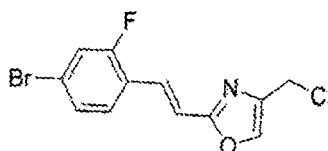


20

Se añadió cloruro de oxalilo (0,429 ml, 4,90 mmol) a una suspensión de ácido (E)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrílico (1 g, 4,08 mmol) en DCM (27,2 ml) a 0 °C y se añadió DMF (8,74 µl, 0,122 mmol). La temperatura se llevó a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en EA y el disolvente se retiró. Se volvió a tomar en EA y se añadió lentamente NH₄OH_{conc} (6,15 ml, 86 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se diluyó con EA y la fase orgánica se separó. Se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,88 g del compuesto del título.

25

Etapla 2: (E)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)-4-(clorometil)oxazol

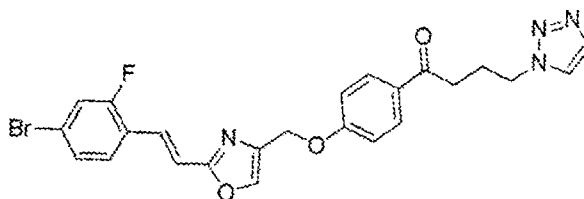


30

Una mezcla de (E)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrilamida (0,876 g, 3,59 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (0,911 g, 7,18 mmol) en tolueno (7,18 ml) se calentó a reflujo con un Dean-Stark durante 24 h. El disolvente se retiró y el residuo se absorbió en SiO₂. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-40 %) dieron 0,61 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,55 (d, J=0,78 Hz, 2 H) 7,03 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,58 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H).

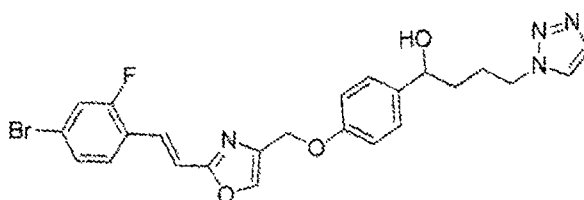
35

Etapla 3: (E)-1-(4-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona



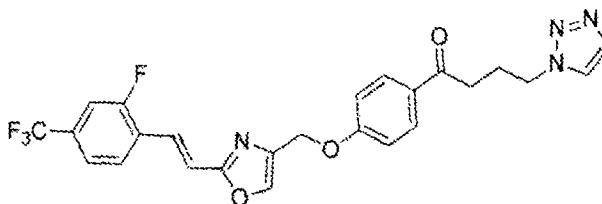
Este compuesto se preparó a partir del cloruro y la 1-(4-hidroxifenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona anteriores de un modo similar al compuesto 1, etapa 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (quint, J=7,20, Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 4,45 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 7,15 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 7,66 (dd, J=10,56, 1,96 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,85 - 7,91 (m, 1 H) 7,92 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 511,1.

Compuesto 21: (E)-1-(4-((2-(4-bromo-2-fluorostiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ol



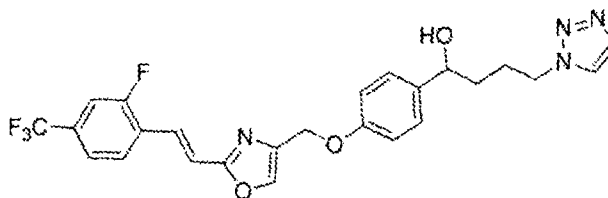
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 17. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 - 1,62 (m, 2 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 4,37 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,46 - 4,53 (m, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 5,14 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,49 (s, 2 H) 7,66 (dd, J=10,56, 1,96 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 7,88 (t, J=8,41 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 515,0913.

Compuesto 22: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona



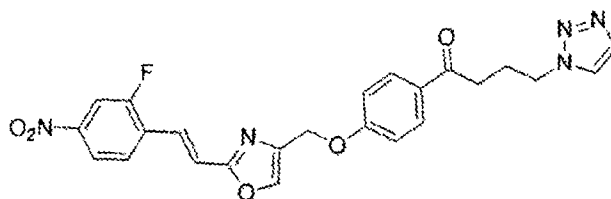
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 20 con (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol (véase el compuesto 48). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (quín, J=7,00 Hz, 2 H) 3,00 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,45 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 7,16 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,78 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 501,0.

Compuesto 23: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ol

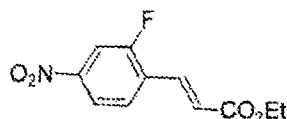


Se añadió NaBH₄ (2,4 mg, 0,064 mmol) a una solución de (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona (0,016 g, 0,032 mmol) en MeOH (2,0 ml)-THF (2,0 ml). Después de 30 minutos, se retiró el disolvente y el residuo se recogió en EA y una solución de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y se absorbió en SiO₂. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 40-100 %) dieron 0,010 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 4,37 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,45 - 4,54 (m, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 5,14 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,83 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,78 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H). LRMS + H⁺ -H₂O: 485,0.

Compuesto 24: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona

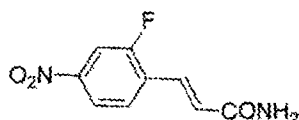


Etapa 1: 3-(2-fluoro-4-nitrofenil)acrilato de (E)-etilo



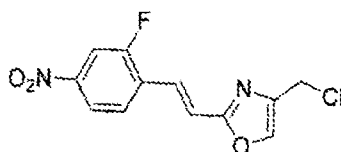
Se añadió 2-(trifenilfosforanilideno) acetato de etilo (4,12 g, 11,83 mmol) a una solución de 2-fluoro-4-nitrobenzaldehído (1,00 g, 5,91 mmol) en THF (11,83 ml) y se calentó durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se diluyó en tolueno y se purificó en una capa corta de SiO₂ Hx-EA (9-1). A continuación, se trató con un 5 % de mol de yodo en 50 ml de tolueno a 100 °C durante la noche. El disolvente se retiró para dar 1,25 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 4,31 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 6,68 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 8,00 (dd, J=9,98, 2,15 Hz, 1 H) 8,07 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H).

Etapa 2: (E)-3-(2-fluoro-4-nitrofenil)acrilamida



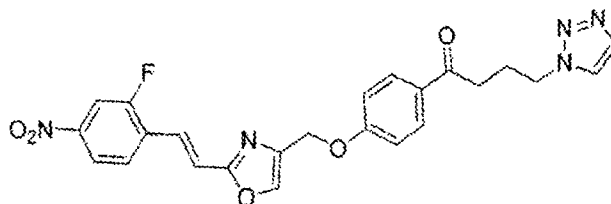
Se añadió NaOH (3,92 ml, 7,84 mmol) a una solución de 3-(2-fluoro-4-nitrofenil)acrilato de (E)-etilo (1,25 g, 5,23 mmol) en THF (10,45 ml), seguido de unas pocas gotas de MeOH hasta que se obtuvo una fase. Se calentó a 50 °C durante 1 h. Después, el HCl al 10 % se enfrió, se diluyó con EA, se extrajo 4 veces con EA y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera. La fase orgánica fue Na₂SO₄, se secó, se filtró, se absorbió en SiO₂ y el disolvente se retiró. Este ácido carboxílico crudo se convirtió después en el compuesto del título según el procedimiento para el compuesto 20, etapa 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,90 (d, J=16,04 Hz, 1 H) 7,36 (br. s., 1 H) 7,52 (d, J=16,04 Hz, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H) 7,95 (t, J=8,02 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=10,56, 2,35 Hz, 1 H).

Etapa 3: (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol



Una mezcla de (E)-3-(2-fluoro-4-nitrofenil)acrilamida (0,100 g, 0,47 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (0,181 g, 1,42 mmol) en tolueno (0,25 ml) se calentó a 120 °C durante 8 h. Se diluyó con EA y se absorbió en SiO₂. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-70 %) dieron 0,071 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,73 (s, 2 H) 7,47 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 8,09 - 8,15 (m, 2 H) 8,18 - 8,29 (m, 3 H).

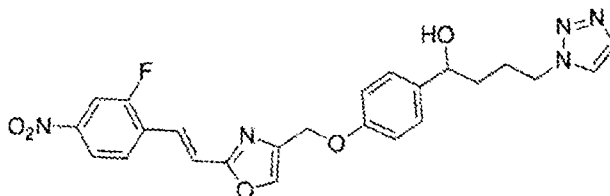
Etapa 4: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona



Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 25 con (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol y 1-(4-hidroxifenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ona. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15 (quin, J=7,00 Hz, 2

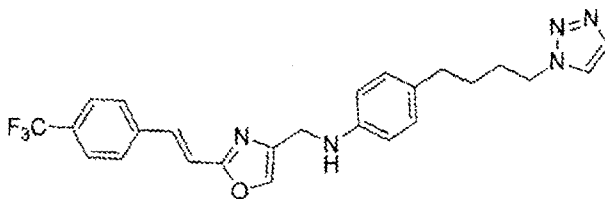
H) 3,00 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,45 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,16 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=16,83 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,93 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,09 - 8,14 (d, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,18 - 8,26 (d, 2 H) 8,35 (s, 1 H). HRMS + H⁺: 478.1503

5 Compuesto 25: (E)-1-(4-((2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butan-1-ol

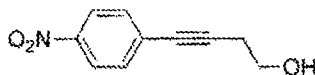


10 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 23 a partir de la cetona anterior (sin necesidad del microondas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 4,37 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,45 - 4,54 (m, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 5,14 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,83 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,78 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H). LRMS + H⁺ - H₂O: 462,0.

15 Compuesto 26: (E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil)anilina

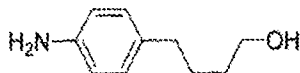


20 Etapa 1: 4-(4-nitrofenil)but-3-in-1-ol



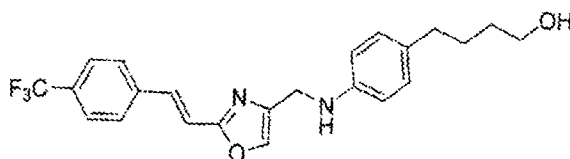
25 A una solución desgasificada de Ph₃P (0,130 g, 0,495 mmol), 1-bromo-4-nitrobenceno (5,00 g, 24,75 mmol) y 4-(4-nitrofenil)but-3-in-1-ol (4,55 g, 23,80 mmol, rendimiento del 96 %) en Et₃N (103 ml)-tolueno (165 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (0,236 g, 1,238 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,521 g, 0,743 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 24 h, al final de las cuales se filtró y el disolvente se retiró. El residuo se diluyó con una solución de NH₄Cl y EA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 2 veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y se absorbió en SiO₂. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 10-1000 %) dieron 4,55 g del compuesto del título.

30 Etapa 2: 4-(4-aminofenil)butan-1-ol



35 Una mezcla de 4-(4-nitrofenil)but-3-in-1-ol (1,00 g, 5,23 mmol) y PtO₂ (0,125 g) en EtOH (52 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera y temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,77 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 - 1,44 (m, 2 H) 1,44 - 1,53 (m, 2 H) 2,38 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 2 H) 4,32 (t, J=5,09 Hz, 1 H) 4,77 (s, 1 H) 6,41 - 6,51 (m, 2 H) 6,82 (m, J=8,22 Hz, 2 H).

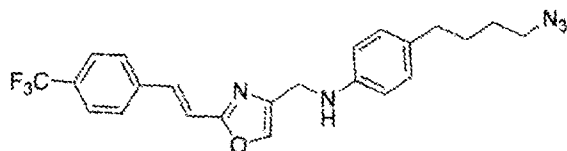
40 Etapa 3: (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil)amino)fenil)butan-1-ol



45 Una mezcla de (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,100 g, 0,348 mmol), 4-(4-aminofenil)butan-1-ol (0,057 g, 0,348 mmol) y K₂CO₃ (0,072 g, 0,521 mmol) en DMF (0,695 ml) se calentó a 75 °C durante una noche. Se diluyó con una solución de NH₄Cl y EA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 2 veces con EA. Se

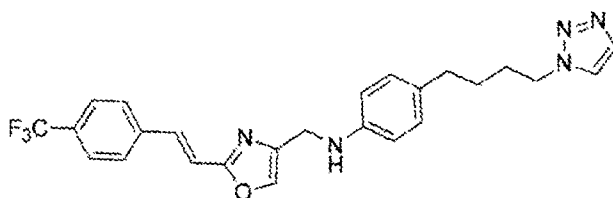
combinaron y se lavaron con agua, Na_2SO_4 , se secaron, se filtraron y se absorbieron en SiO_2 . Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 10-100 %) dieron 0,077 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,35 - 1,44 (m, 2 H) 1,45 - 1,55 (m, 2 H) 2,40 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 3,38 (q, $J=6,00$ Hz, 2 H) 4,14 (d, $J=5,87$ Hz, 2 H) 4,32 (t, $J=5,09$ Hz, 1 H) 5,81 (t, $J=5,87$ Hz, 1 H) 6,56 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 6,90 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,90 - 8,00 (m, 3 H).

Etapa 4: (E)-4-(4-azidobutil)-N-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil)anilina



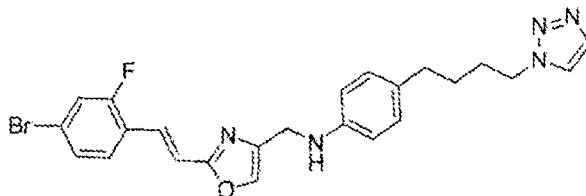
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 2 (método B) con (E)-4-4-(((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil)amino)fenil)butan-1-ol para dar el compuesto del título. LRMS + H^+ : 442,3

Etapa 5: (E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil)anilina

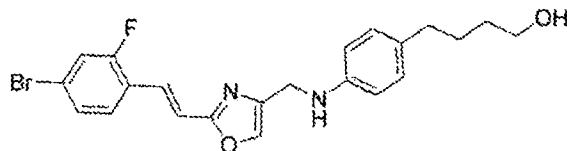


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 3, con acetato de vinilo y (E)-4-(4-azidobutil)-N-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil)anilina. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,51 (quin, $J=7,63$ Hz, 2 H) 1,83 (quin, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,57 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 4,40 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,11 - 7,22 (m, 3 H) 7,37 - 7,49 (m, 3 H) 7,61 - 7,78 (m, 6 H) 8,09 - 8,16 (m, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 468,1.

Compuesto 27: (E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metil)anilina

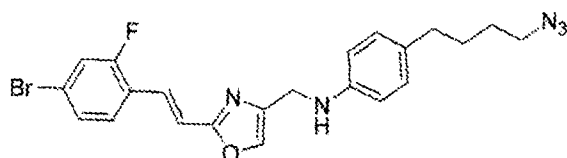


Etapa 1: (E)-4-4-(((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metil)amino)fenil)butan-1-ol



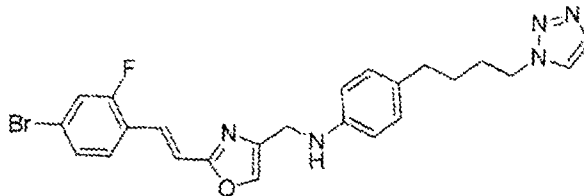
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 26, etapa 3, con (E)-2-(4-bromo-2-fluoroestiril)-4-(clorometil)oxazol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,34 - 1,45 (m, 2 H) 1,45 - 1,55 (m, 2 H) 2,40 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 3,38 (q, $J=6,26$ Hz, 2 H) 4,14 (d, $J=6,26$ Hz, 2 H) 4,32 (t, $J=5,28$ Hz, 1 H) 5,82 (t, $J=1,00$ Hz, 1 H) 6,56 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 6,89 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,52 (m, 2 H) 7,65 (dd, $J=10,56$, 1,96 Hz, 1 H) 7,86 (t, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H).

Etapa 2: (E)-4-(4-azidobutil)-N-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metil)anilina



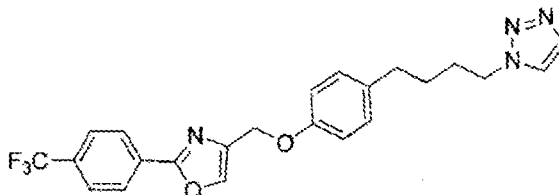
Este compuesto se preparó de modo similar a la etapa 2 del compuesto 1 (método B).

Etapa 3: (E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metil)anilina

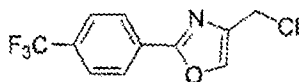


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 3, con (E)-4-(4-azidobutil)-N-((2-(4-bromo-2-fluoroestiril)oxazol-4-il)metil)anilina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 - 1,48 (m, 2 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 2,41 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,11 (d, J=5,87 Hz, 2 H) 4,35 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,82 (t, J=5,87 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 6,86 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,38 - 7,53 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 496,1.

Compuesto 28: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol

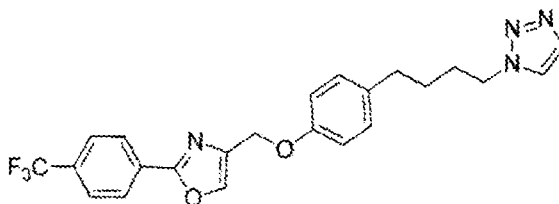


Etapa 1: 4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol



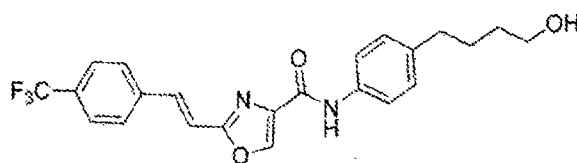
Una mezcla de 4-(trifluorometil)benzamida (1,00 g, 5,29 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (1,343 g, 10,57 mmol) en tolueno (15,11 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadieron 0,5 eq. más de 1,3-dicloropropan-2-ona y se dejó reposar durante la noche a reflujo. El disolvente se retiró, el residuo se absorbió en SiO₂ y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-70 %). Esto dio 0,62 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,60 (d, J=0,78 Hz, 2 H) 7,74 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,76 - 7,78 (d, 1 H) 8,17 (d, J=7,83 Hz, 2 H).

Etapa 2: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol



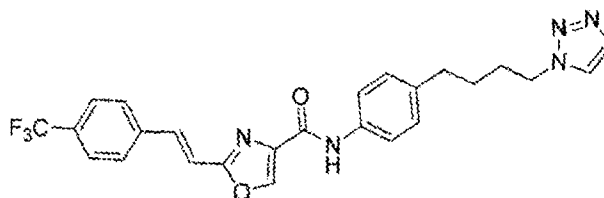
Se añadió NaH al 60 % (6,6 mg, 0,16 mmol) a una solución de 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol (0,030 g, 0,138 mmol) en DMF (0,690 ml) a 0 °C. Se llevó a temperatura ambiente y se añadió 4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol (0,042 g, 0,159 mmol) y se dejó reposar durante la noche. La reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl y se diluyó con EA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA. Se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se absorbieron en SiO₂. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-100 %) dieron 0,042 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,58 - 1,70 (m, 2 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H) 2,62 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 4,40 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 5,08 (d, J=0,78 Hz, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,18 (d, J=8,22 Hz, 2 H).

Compuesto 29: (E)-N-(4-(4-hidroxibutil)fenil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxamida

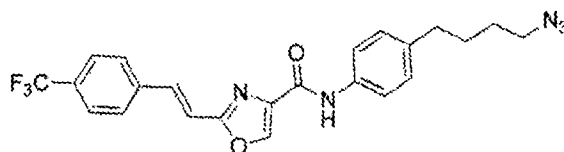


A una mezcla de ácido (E)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxílico (0,263 g, 0,929 mmol) de PCT Int. Appl., 2004096796, se añadió EDC (0,196 g, 1,022 mmol), trietilamina (0,25 ml, 1,85 mmol), 4-(4-aminofenil)butan-1-ol (0,184 g, 1,11 mmol) y HOBT (0,171 g, 1,114 mmol) en DMF (1,857 ml). Después de 5 h, se diluyó con una solución de NH_4Cl y EA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 2 veces con EA. Se combinaron y se lavaron con agua. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se absorbió en SiO_2 . Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 10-100 %) dieron 0,174 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 - 1,48 (m, 2 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 2,55 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 4,36 (t, $J=5,09$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,36 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,74 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,79 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,98 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,81 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H).

Compuesto 30: (E)-N-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxamida

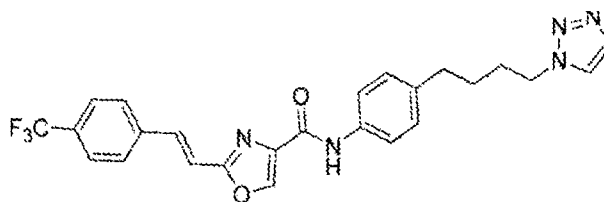


Etapla 1: (E)-N-(4-(4-azidobutil)fenil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxamida



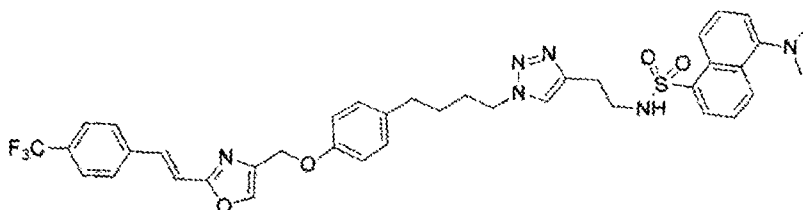
Este compuesto se preparó según el Método B del compuesto 1, etapa 2, y (E)-N-(4-(4-hidroxibutil)fenil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 - 1,68 (m, 4 H) 2,58 (t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 3,35 (t, $J=6,65$ Hz, 2 H) 7,18 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,36 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 3 H) 7,80 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,98 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,82 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

Etapla 2: (E)-N-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-carboxamida

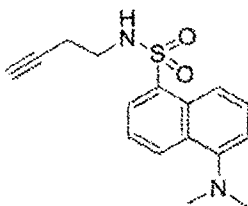


Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito para el compuesto 1, etapa 3 con el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,51 (quin, $J=7,40$ Hz, 2 H) 1,83 (quin, $J=7,34$ Hz, 1 H) 2,57 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,40 (t, $J=6,85$ Hz, 2 H) 7,15 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,36 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,77 (m, 4 H) 7,79 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,98 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 482,1.

Compuesto 31: (E)-5-(dimetilamino)-N-(2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil) naftaleno-1-sulfonamida



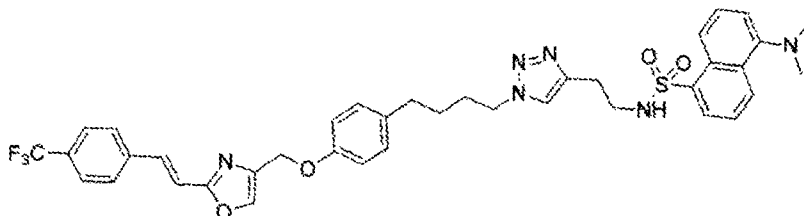
Etapa 1: N-(but-3-in-1-il)-5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamida



Se añadió MeOH (0,013 ml, 0,315 mmol) a una mezcla de clorhidrato de but-3-in-1-amina (0,075 g, 0,710 mmol), trietilamina (1,0 ml, 7,14 mmol) y cloruro de 5-(dimetilamino) naftaleno-1-sulfonilo (0,085 g, 0,315 mmol) en THF (2,5 ml).

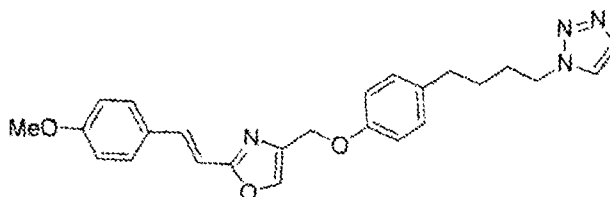
Después de 5 minutos, se diluyó con EA-agua y la fase orgánica se separó y se lavó con agua. Después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-60 %) dieron 0,055 g del compuesto del título. LRMS + H^+ : 303,1.

Etapa 2: (E)-5-(dimetilamino)-N-(2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)naftaleno-1-sulfonamida

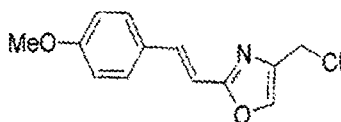


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 8 con (E)-4 ((4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol y el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,45 (quin, $J=7,20$ Hz, 2 H) 1,71 (quin, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,68 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 3,04 (q, $J=6,70$ Hz, 2 H) 4,22 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,93 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,08 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,24 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,53 -7,64 (m, 3 H) 7,67 (s, 1 H) 7,76 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,95 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,05 (t, $J=5,67$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J=7,43$, 1,17 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H). LRMS + H^+ : 745,2.

Compuesto 32: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-metoxiestiril)oxazol

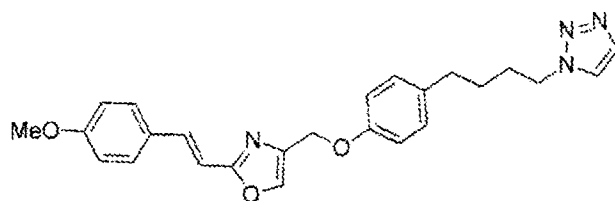


Etapa 1: (E)-4-(clorometil)-2-(4-metoxiestiril)oxazol



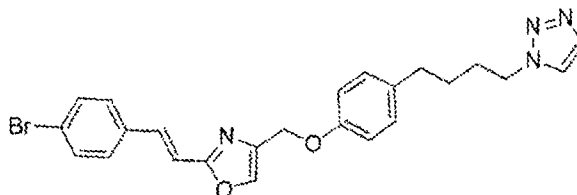
La (E)-3-(4-metoxifenil)acrilamida, preparada a partir del correspondiente ácido carboxílico según el compuesto 3, etapa 1 (359 mg, 2,026 mmol) y la 1,3-dicloropropan-2-ona (514 mg, 4,05 mmol) en tolueno (6,2 ml) se calentó a 145°C con un Dean-Stark durante 17 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se absorbió en gel de sílice y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-35 %) para dar 420 mg del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 4,54 (d, $J=0,78$ Hz, 2 H) 6,79 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 6,90 - 6,95 (m, 2 H) 7,45 - 7,53 (m, 3 H) 7,61 (s, 1 H)

Etapa 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-metoxiestiril)oxazol

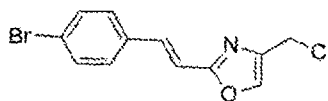


Una mezcla de (E)-4-(clorometil)-2-(4-metoxiestiril)oxazol (100 mg, 0,400 mmol), 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenol (96 mg, 0,441 mmol) y K₂CO₃ (60,9 mg, 0,441 mmol) en DMF (653 µl, 8,43 mmol) se calentó a 75 °C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y el compuesto precipitó. Se calentó para obtener una solución y se añadieron MeOH (653 µl, 16,14 mmol) y agua (1088 µl, 60,4 mmol). Se enfrió a 20 °C y se agitó durante 45 min. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (2 x 1 ml) y se secó a 35 °C para dar 0,144 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 6,89 - 7,04 (m, 5 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,47 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 3 H) 8,09 - 8,17 (m, 2 H). LRMS + H⁺: 431,1.

Compuesto 33: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)methyl)-2-(4-bromostiril)oxazol

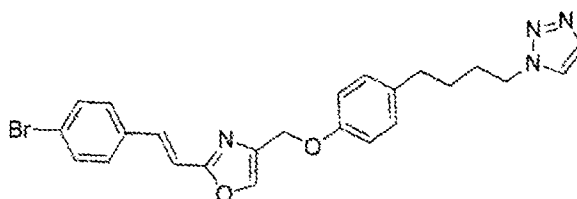


Etapla 1: (E)-2-(4-bromoestiril)-4-(clorometil)oxazol



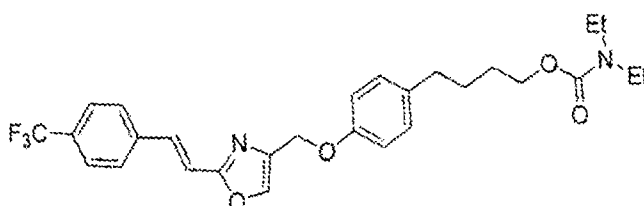
La (E)-3-(4-bromofenil)acrilamida preparada a partir del correspondiente ácido carboxílico según el compuesto 3, etapa 1 y la 1,3-dicloropropan-2-ona dio el compuesto del título según la etapa 1 del compuesto 32. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,54 (d, J=0,78 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=16,04 Hz, 1 H) 7,39 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,53 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,64 (s, 1 H).

Etapla 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)methyl)-2-(4-bromostiril)oxazol



El (E)-2-(4-bromoestiril)-4-(clorometil)oxazol se hizo reaccionar con 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenol según el procedimiento para la etapa 5 del compuesto 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,93 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 7,69 (d, J=8,61 Hz, 3 H) 8,11 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H). HRMS + H⁺: 481,1037.

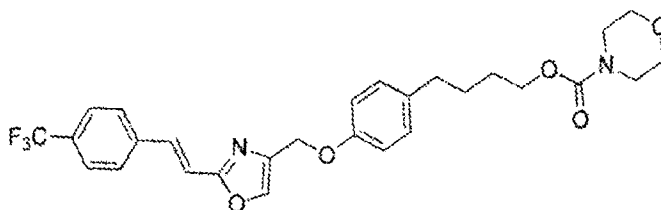
Compuesto 34: Dietilcarbamato de (E)-4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-yl)metoxi)fenil)butilo



Se añadió cloruro dietilcarbámico (6,8 µl, 0,054 mmol) a una suspensión de (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ol (0,015 g, 0,036 mmol) en piridina (0,012 ml) y la solución se calentó 8 h a 100 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH; 0-20 %) para dar

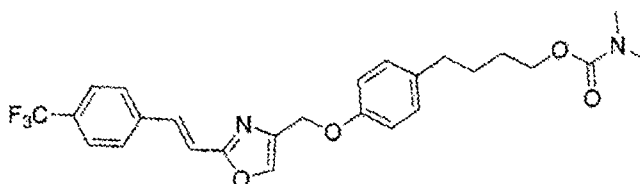
5 0,012 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (t, J=7,04 Hz, 6 H) 1,46 - 1,65 (m, 4 H) 2,51 - 2,58 (m, 2 H) 3,19 (q, J=7,04 Hz, 4 H) 3,99 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,95 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,12 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 517,2.

10 Compuesto 35: (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil morfolin-4-carboxilato



15 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 34 con cloruro de morfolin-4-carbonilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 - 1,64 (m, 4 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 3,53 (t, J=4,89 Hz, 4 H) 3,95 - 4,04 (m, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,95 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,12 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 2 H). LRMS + H⁺: 531,2.

20 Compuesto 36: Dimetilcarbamato de (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butilo

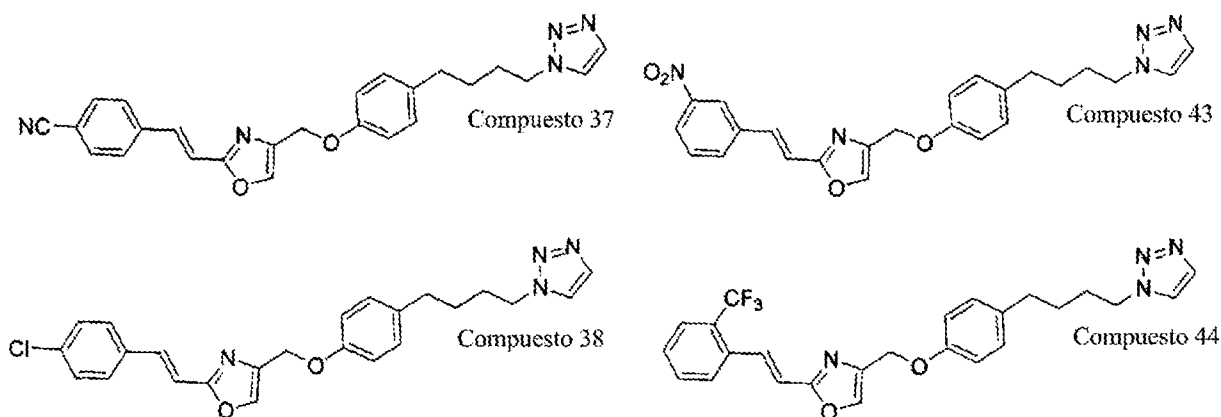


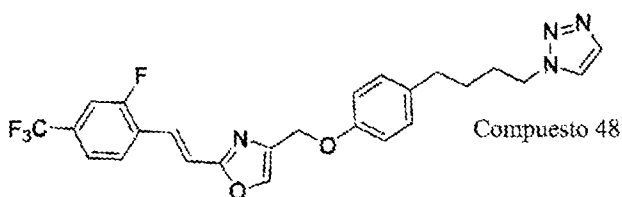
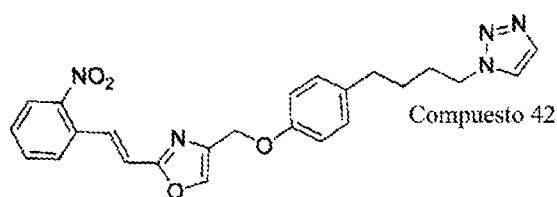
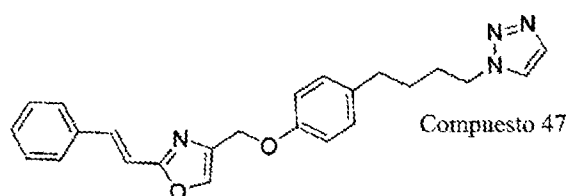
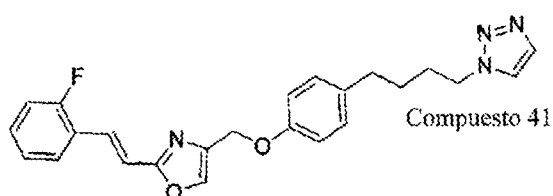
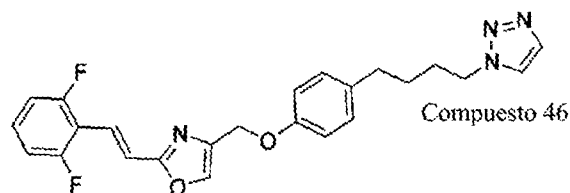
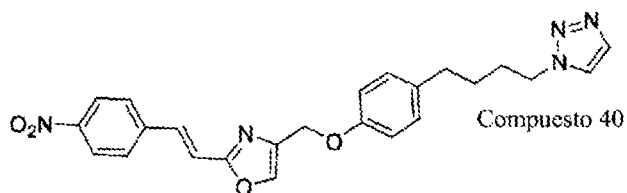
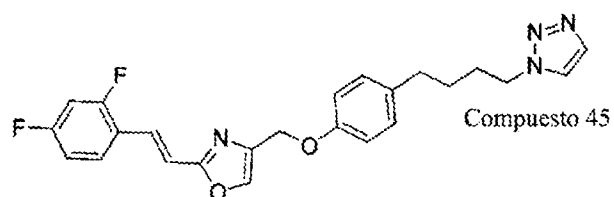
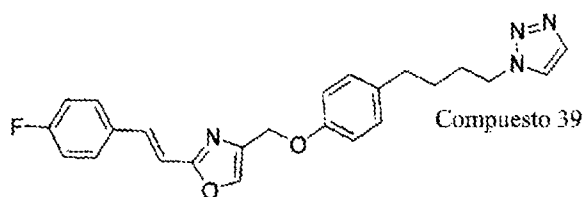
25 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 34 con cloruro dimetilcarbámico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,64 (m, 4 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,81 (br. s., 6 H) 3,93 - 4,00 (m, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,95 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,12 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 489,2.

Compuestos 37 a 48

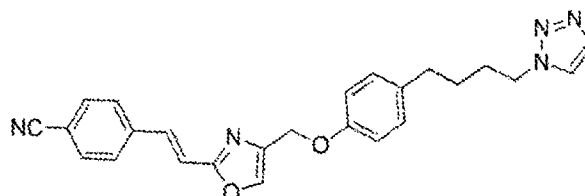
30 Los siguientes compuestos (37-48) se prepararon en tres etapas según el siguiente procedimiento. Etapa 1: la acrilamida se prepara a partir del ácido carboxílico correspondiente según el procedimiento del compuesto 3, etapa 1; el clorometiloxazol se prepara a partir de la acrilamida correspondiente según el procedimiento de la etapa 2 del compuesto 3 (o se puede preparar sin disolvente a 130 °C hasta su finalización). La última etapa se realiza con 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol y el clorometiloxazol correspondiente según el Compuesto 1, etapa 5.

35



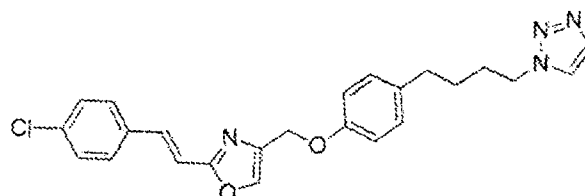


Compuesto 37: (E)-4-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzonitrilo



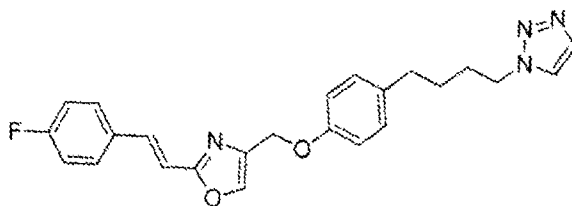
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,87 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,93 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 426,2.

Compuesto 38: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(4-cloroestiril)oxazol



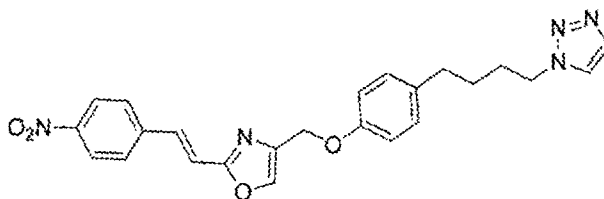
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,93 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,76 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 435,1.

Compuesto 39: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(4-fluoroestiril)oxazol



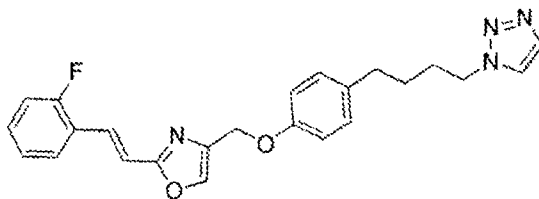
5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (quin, *J*=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, *J*=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 6,93 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,05 - 7,18 (m, 3 H) 7,25 (t, *J*=8,80 Hz, 2 H) 7,53 (d, *J*=16,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,61, 5,87 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 419,1.

Compuesto 40: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(4-nitroestiril)oxazol



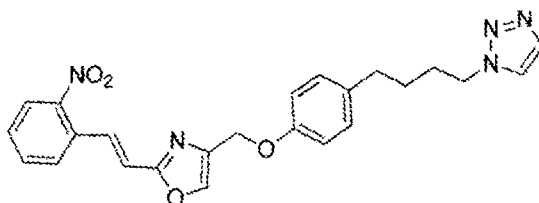
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (quin, *J*=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, *J*=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 4,39 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,42 (d, *J*=16,82 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=16,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 8,01 (d, *J*=9,00 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,20 - 8,31 (m, 3 H). LRMS + H⁺: 446,1.

15 Compuesto 41: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(2-fluoroestiril)oxazol



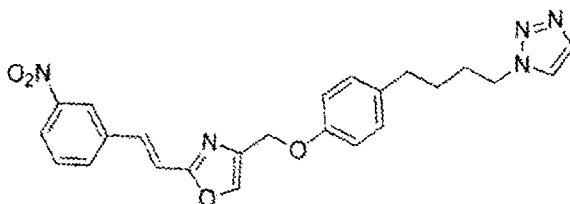
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (quin, *J*=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, *J*=7,24 Hz, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J*=16,82 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,39 - 7,48 (m, 1 H) 7,58 (d, *J*=16,82 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,91 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 419,1.

25 Compuesto 42: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(2-nitroestiril)oxazol



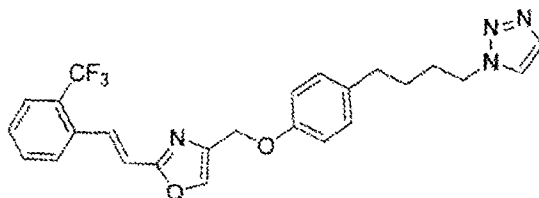
30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (quin, *J*=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, *J*=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 4,39 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,24 (d, *J*=16,04 Hz, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 2 H) 8,06 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 446,1.

Compuesto 43: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(3-nitroestiril)oxazol



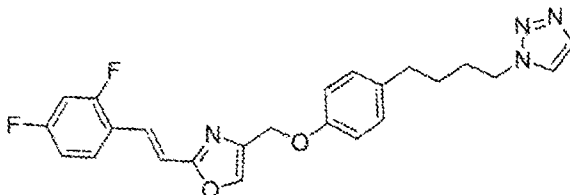
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,63 - 7,76 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 3 H) 8,57 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 446,1.

Compuesto 44: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(trifluorometil)estiril)oxazol



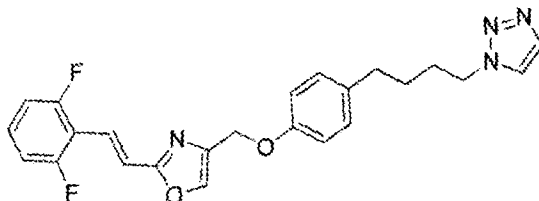
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=16,04 Hz, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,66 - 7,78 (m, 3 H) 7,81 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,07 - 8,17 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 469,1.

Compuesto 45: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2,4-difluoroestiril)oxazol



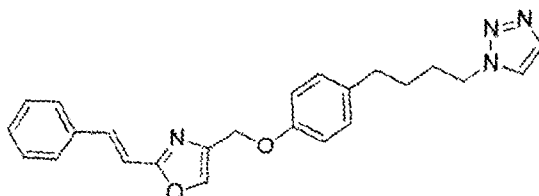
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,36 (ddd, J=11,35, 9,19, 2,54 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,99 (td, J=8,80, 7,04 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 437,1.

Compuesto 46: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2,6-difluoroestiril)oxazol



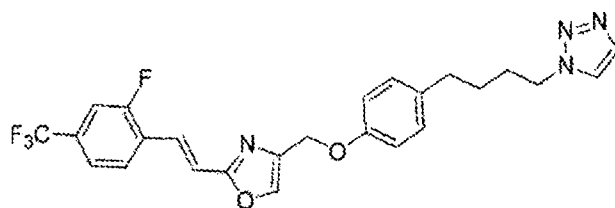
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,23 (t, J=8,80 Hz, 2 H) 7,42 - 7,54 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 437,1.

Compuesto 47: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-estiriloxazol



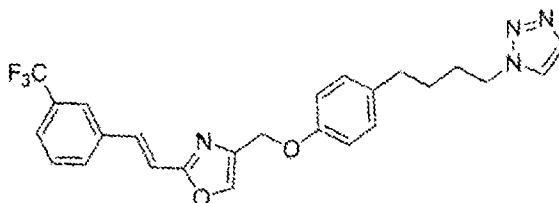
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 3 H) 7,53 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,66 - 7,77 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 401,2.

Compuesto 48: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

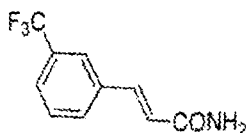


1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,60 - 1,67 (m, 2 H) 1,95 (dt, J=15,05, 7,45 Hz, 2 H) 2,61 (t, J=7,57 Hz, 2 H) 4,40 (t, J=7,09 Hz, 2H) 5,03 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,91 - 6,94 (m, 2 H) 7,06 - 7,10 (m, 2 H) 7,14 (d, J=16,71 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=10,40 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=0,95 Hz, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 4 H). LRMS + H⁺: 487,3.

Compuesto 49: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)estiril)oxazol

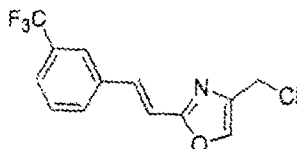


Etapa 1: (E)-3-(3-(trifluorometil)fenil)acrilamida



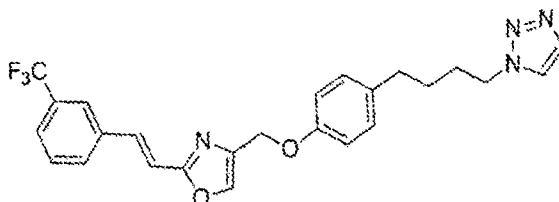
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3, etapa 1, partiendo del ácido (E)-3-(3-(trifluorometil)fenil)acrílico. LRMS + H⁺: 216,2.

Etapa 2: (E)-4-(clorometil)-2-(3-(trifluorometil)estiril)oxazol



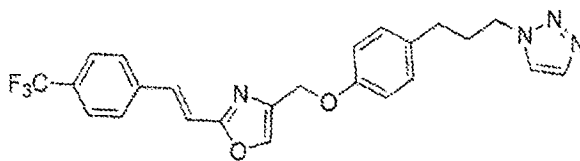
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3, etapa 2. LRMS + H⁺: 288,1.

Etapa 3: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)estiril)oxazol

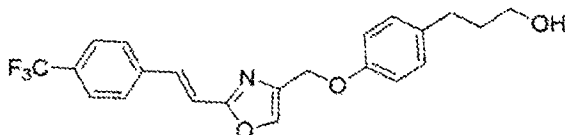


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3, etapa 3, con el intermedio anterior y 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenol. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,60 - 1,68 (m, 2 H) 1,95 (dt, J=14,90, 7,53 Hz, 2 H) 2,62 (t, J=7,57 Hz, 2 H) 4,40 (t, J=7,09 Hz, 2H) 5,03 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=8,50 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=8,50 Hz, 2 H) 7,50 (d, J=0,95 Hz, 1 H) 7,53 (t, J=7,60 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=16,71 Hz, 1 H) 7,59 - 7,62 (m, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 3 H) 7,77 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 469,3.

Compuesto 50: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol

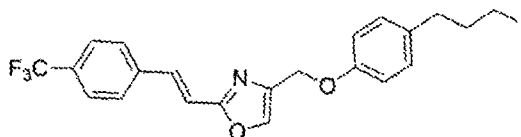


Etapa 1: (E)-3-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)propan-1-ol



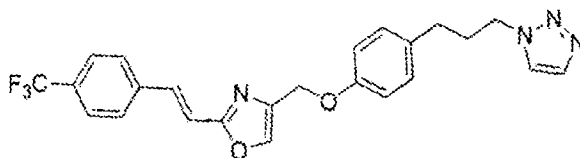
A una solución de 4-(3-hidroxipropil)fenol (116 mg, 0,765 mmol) en DMF (6953 μ l) se añadió NaH (64,0 mg, 1,599 mmol). Después de 30 minutos, se añadió (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (200 mg, 0,695 mmol) a la solución enfriada. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con agua, NaOH 1 N y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante ISCO usando una columna RediSep® (Hx_EA; 0-100 %) para proporcionar 0,186 mg del compuesto del título. LRMS + H⁺: 404,3.

Etapa 2: (E)-4-((4-(3-yodopropil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol



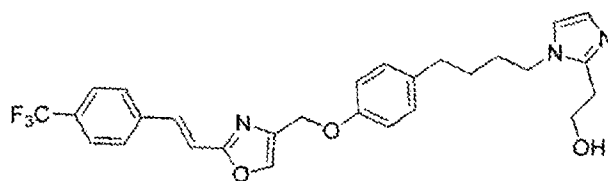
A una solución enfriada de (E)-3-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)propan-1-ol (186 mg, 0,461 mmol) en EA (4,61 ml) se añadió trietilamina (96 μ l, 0,692 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (53,9 μ l, 0,692 mmol)) gota a gota. Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron más cloruro de metanosulfonilo (6 μ l) y trietilamina (10 μ l) y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron más cloruro de metanosulfonilo (10 μ l) y trietilamina (20 μ l) y se agitó 1,5 h. La mezcla se lavó con agua helada y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar metanosulfonato de (E)-3-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)propilo (235 mg). A la solución del aducto anterior en acetona (2,102 ml) se añadió NaI (366 mg, 2,440 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 h. El residuo concentrado se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua, tiosulfato de sodio acuoso y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 251 mg del compuesto del título. LRMS + H⁺: 5142.

Etapa 3: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol



A la solución de (E)-4-((4-(3-yodopropil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (250 mg, 0,488 mmol) y 1H-1,2,3-triazol (42,4 μ l, 0,732 mmol) en DMF (4880 μ l) se añadió K₂CO₃ (101 mg, 0,732 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante el fin de semana durante 48 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-100 %) para dar 0,095 g del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,25 (quin, J=7,25 Hz, 2 H) 2,62 (t, J=7,41 Hz, 2 H) 4,40 (t, J=7,09 Hz, 2 H) 5,04 (d, J=0,95 Hz, 2H) 6,93 - 6,97 (m, 2 H) 7,03 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,10 - 7,14 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,57 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 4 H) 7,73 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 455,3.

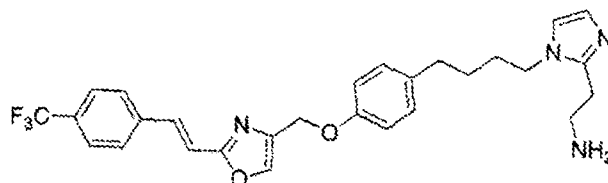
Compuesto 51: (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etanol



Este compuesto se preparó según el Ejemplo 17 (página 98) de la Publicación de Patente Internacional núm. WO 01/77107. LRMS + H⁺: 512,3.

5

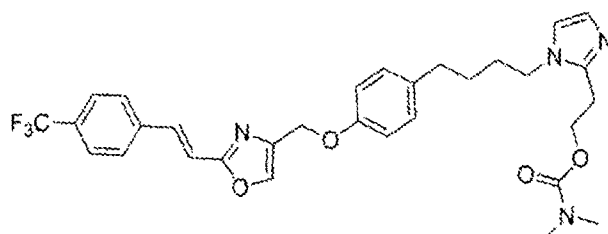
Compuesto 52: (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etanamina



10 A una solución de (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etanol (100 mg, 0,195 mmol), trifenilfosfina (56,4 mg, 0,215 mmol) e isoindolina-1,3-diona (31,6 mg, 0,215 mmol) en THF (1,955 ml) se añadió DIAD (119 mg, 0,586 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EA y se lavó con NaOH acuoso 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Este residuo se suspendió en EtOH (5 ml, 86 mmol) y se trató con 2-aminoetanol (11,94 mg, 0,195 mmol) a reflujo durante 1 h y la suspensión se dejó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró, se diluyó con EA, se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH; 0-30 %) para dar 0,065 g del compuesto del título. Referencia: PCT 2003031442. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57 - 1,65 (m, 2 H) 1,71 - 1,79 (m, 2 H) 2,60 (t, J=7,41 Hz, 2 H) 2,76 (t, J=6,62 Hz, 2 H) 3,15 (t, J=6,46 Hz, 2 H) 3,85 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 5,03 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,81 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 6,90 - 6,97 (m, 3 H) 7,02 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H) 7,56 (d, J=16,71 Hz, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 4 H) 7,69 (s, 1 H).

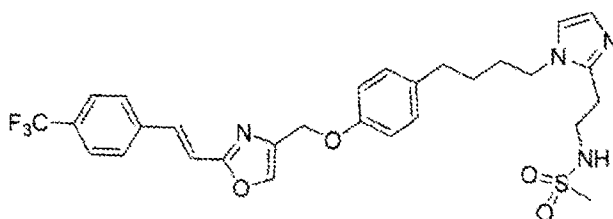
25

Compuesto 53: Dimetilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etilo



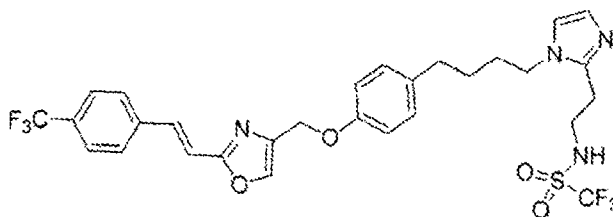
30 A una solución enfriada de (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etanol (16 mg, 0,031 mmol) y trietilamina (6,50 µl, 0,047 mmol) en THF (2 ml) se añadió cloruro dimetilcarbámico (3,15 µl, 0,034 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió más Et₃N (43,3 µl, 0,311 mmol) y cloruro dimetilcarbámico (14,31 µl, 0,155 mmol) y se agitó durante dos días. Después se calentó a 50 °C durante 10 h. La mezcla se repartió entre EA y NaHCO₃ diluido y después se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-100 %) y después cambiar a DCM-MeOH (0-60 %) para dar 0,0055 g del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57 - 1,66 (m, 2 H) 1,71 - 1,81 (m, 2 H) 2,59 (t, J=7,57 Hz, 2 H) 2,84 - 2,97 (m, 6 H) 3,02 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 3,89 (t, J=7,09 Hz, 2 H) 4,42 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 5,03 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,81 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 6,97 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,56 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 4 H) 7,69 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 583,3.

40 Compuesto 54: (E)-N-(2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etil)metanosulfonamida



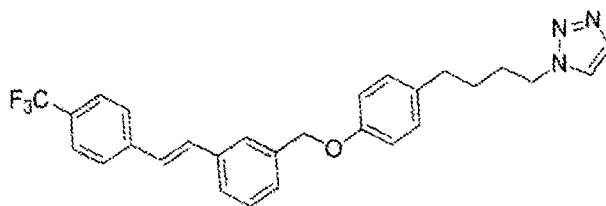
A una solución de (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (35 mg, 0,069 mmol) en piridina (0,5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,68 μ l, 0,086 mmol). La suspensión lechosa se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió más cloruro de metanosulfonilo (6,68 μ l, 0,086 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se calentó a 50 °C durante 1 h y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió con EA y agua y después se extrajo con EA dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante ISCO usando una columna RediSep® con DCM-MeOH (0-30 %) para dar 0,025 g del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,55 - 1,69 (m, 2 H) 1,69 - 1,80 (m, 2 H) 2,60 (t, J=7,41 Hz, 2 H) 2,89 (br. s., 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,52 - 3,64 (m, 2 H) 3,83 (t, J=7,09 Hz, 2 H) 5,03 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,12 (br. s., 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,86 - 6,98 (m, 3 H) 7,02 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,56 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 4 H) 7,70 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 589,3.

Compuesto 55: (E)-1,1,1-trifluoro-N-(2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etil)metanosulfonamida

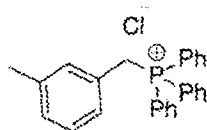


A una solución enfriada de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-imidazol-2-il)etanamina (29 mg, 0,057 mmol) en piridina (0,5 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,048 ml, 0,284 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA dos veces. La capa acuosa se saturó con NH₄Cl y se extrajo con EA dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH; 0-50 %) para dar 0,005 g del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 - 1,32 (m, 2 H) 1,60 - 1,70 (m, 2 H) 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 2,62 (t, J=7,41 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 3,72 (t, J=5,83 Hz, 1 H) 3,84 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 5,04 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 6,90 - 6,99 (m, 3 H) 7,04 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,58 (d, J=16,39 Hz, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 5 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H). LRMS + H⁺: 643,3.

Compuesto 56: (E)-1-(4-(4-(3-(4-(trifluorometil)estiril)bencil)oxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol

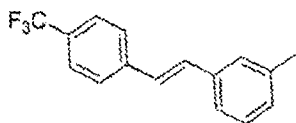


Etapla 1: Cloruro de (3-metilbencil)trifenilfosonio



Una mezcla de 1-(clorometil)-3-metilbenceno (10 ml, 76 mmol) y trifenilfosfina (22,82 g, 87 mmol) en xileno (106 ml, 288 mmol) se calentó a reflujo durante una noche. Se enfrió a 20 °C y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con O-xileno (4 x 25 ml) y se secó a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante. Esto dio 28 g del compuesto del título. LRMS⁺ 367,1.

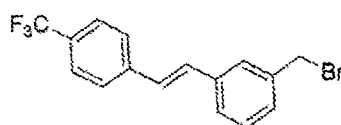
Etapa 2: (E)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)estiril)benceno



5 Se añadió t-butoxido de potasio (2,198 g, 19,59 mmol) a cloruro de (3-metilbencil) trifenilfosfonio (7,52 g, 18,67 mmol) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (2,5 ml, 18,31 mmol) en etanol (21,91 ml, 375 mmol). Después de 1 h, se añadió agua (8,79 ml, 488 mmol) y la suspensión blanca resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con EtOH: agua (7:4, 2 x 5 ml) y se secó a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante.

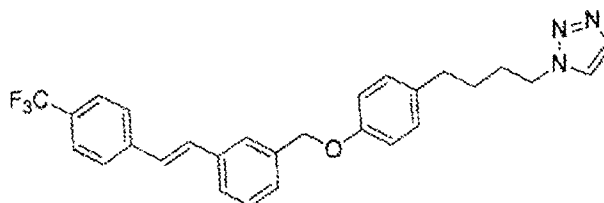
10 Esto dio 2,52 g del compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 7,18 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,26-7,31 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,61 (s, 4 H).

Etapa 3: (E)-1-(bromometil)-3-(4-(trifluorometil)estiril)benceno



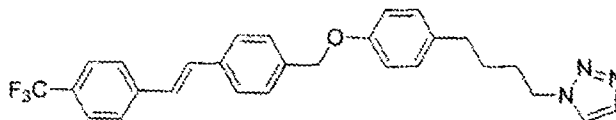
15 El (E)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)estiril)benceno (1 g, 3,81 mmol) en CCl₄ (11,41 ml, 118 mmol) se calentó a 70 °C durante 30 minutos y se añadieron N-bromosuccinimida (0,780 g, 4,38 mmol) y AIBN (0,063 g, 0,381 mmol). Después de 6 h, se enfrió a 65 °C y se filtró para eliminar la succinimida. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hex/EtOAc; 0-30) para dar 0,753 g del compuesto del título.

Etapa 4: (E)-1-(4-(4-(3-(4-(trifluorometil)estiril)bencil)oxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol

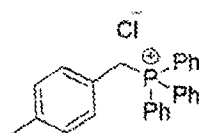


25 El 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol y el (E)-1-(bromometil)-3-(4-(trifluorometil)estiril)benceno dieron el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar al compuesto 3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,80 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 4,38 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,33 - 7,51 (m, 4 H) 7,61 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 4 H) 7,83 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 478,1.

Compuesto 57: (E)-1-(4-(4-(4-(4-(trifluorometil)estiril)bencil)oxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol

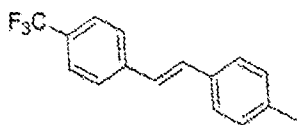


Etapa 1: Cloruro de (4-metilbencil)trifenilfosfonio



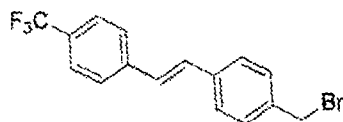
40 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 56, etapa 1. LRMS⁺ 367,1.

Etapa 2: (E)-1-metil-4-(4-(trifluorometil)estiril)benceno



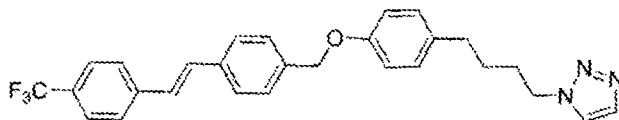
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 56, etapa 2, después de un equilibrio termodinámico con yodo al 3 % en tolueno a reflujo (0,2 M) durante la noche. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 7,08 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J=16,40$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,44 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,60 (s, 4 H).

Etapla 3: (E)-1-(bromometil)-4-(4-(trifluorometil)estiril)benceno



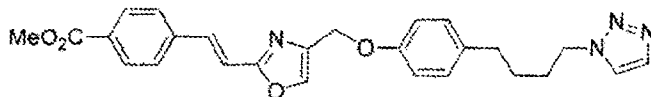
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 56, etapa 3. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,53 (s, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,52 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,58 - 7,64 (m, 4 H).

Etapla 4: (E)-1-(4-(4-((4-(4-(trifluorometil)estiril)bencil)oxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol

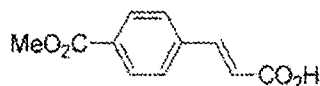


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 56, etapa 4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,47 (quin, $J=7,53$ Hz, 2 H) 1,80 (quin, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 4,38 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 6,92 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,08 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,32 - 7,50 (m, 4 H) 7,63 - 7,76 (m, 4 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 8,11 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H). LRMS + H^+ : 478,1.

Compuesto 58: (E)-metil 4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzoato

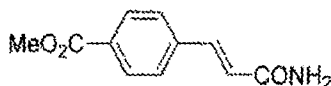


Etapla 1: Ácido (E)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)acrílico



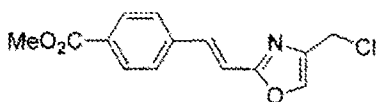
Una mezcla de 4-formilbenzoato de metilo (5 g, 30,5 mmol), ácido malónico (4,75 g, 45,7 mmol) y piperidina (0,244 ml, 2,467 mmol) en piridina (30,5 ml, 377 mmol) se calentó a 85-90 °C. Después de 3 h, se enfrió a 20 °C y se vertió en HCl 2 M en agua (305 ml, 609 mmol). La suspensión blanca resultante se enfrió a 0 °C y se agitó durante 45 minutos. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (15 ml) y después con CH_3CN (2 x 15 ml). El producto se secó a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante. Esto dio 5,94 g del producto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,86 (s, 3 H) 6,66 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,97 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 12,58 (s, 1 H).

Etapla 2: 4-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de (E)-metilo



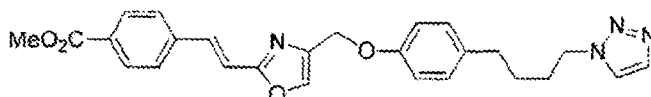
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3, etapa 1 con el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,86 (s, 3 H) 6,73 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H) 7,21 (br. s., 1 H) 7,46 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,70 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,98 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H).

Etapla 3: (E)-metil 4-(2-(4-(clorometil)oxazol-2-il)vinil)benzoato



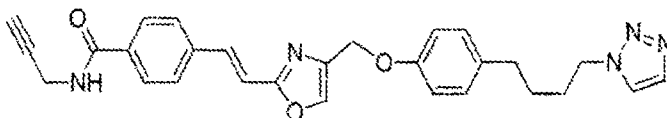
En un vial de microondas se añadió 4-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoato de (E)-metilo (0,750 g, 3,65 mmol) y la 1,3-dicloropropan-2-ona (0,557 g, 4,39 mmol) y se calentaron a 130 °C. Después de 1 hora, se enfrió a 20 °C y el sólido resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se filtró sobre lana de vidrio para eliminar el sólido insoluble oscuro. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hex/EtOAc; 0-50 %) para dar 0,258 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,87 (s, 3 H) 4,71 (s, 2 H) 7,31 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,97 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H).

Etapla 4: (E)-metil 4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzoato

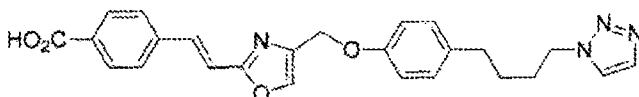


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2, a partir de 4-(2-(4-(clorometil)oxazol-2-il)vinil)benzoato de (E)-metilo y 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,09 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,87 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,97 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 459,1

Compuesto 59: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida

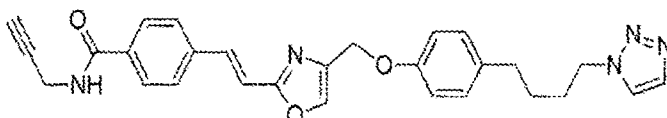


Etapla 1: ácido (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzoico



Se añadió NaOH 0,5 M (0,654 ml, 0,327 mmol) al 4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzoato de (0,150 g, 0,327 mmol) en THF (1,5 ml). Después de 48 h, se añadió NaOH 0,5 M en agua (0,294 ml, 0,147 mmol). Después de 68 h, se añadió HCl 0,5 M en agua (0,981 ml, 0,491 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 h. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (3 x 1 ml) y se secó a 40 °C a alto vacío hasta un peso constante. Esto dio 0,132 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 13,03 (br. s., 1 H). LRMS + H⁺: 445,2.

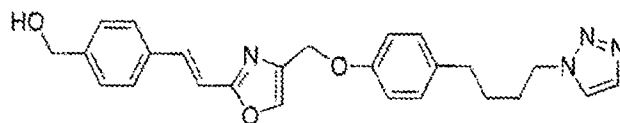
Etapla 2: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida



Se añadió EDC (19,41 mg, 0,101 mmol) al ácido (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzoico (30 mg, 0,067 mmol) y propargilamina (10,81 µl, 0,169 mmol) en DMF (500 µl, 6,45 mmol) y se deja reposar durante la noche.

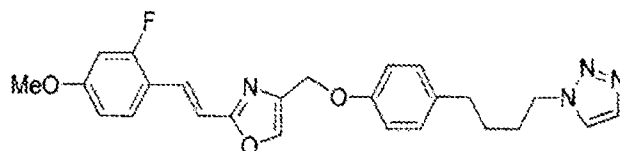
Se añadieron MeOH (500 µl, 12,35 mmol) y agua (850 µl, 47,2 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (3 x 0,5 ml) y se secó a 40 °C a alto vacío para dar 0,022 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (dt, J=14,97, 7,19 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 3,13 (t, J=2,54 Hz, 1 H) 4,07 (dd, J=5,28, 2,54 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,28 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,98 (t, J=5,48 Hz, 1 H). LRMS + H⁺: 482,2.

Compuesto 60: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)fenil)metanol

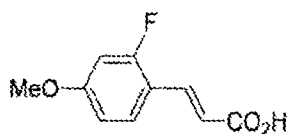


Se añadió LiAlH_4 (9,1 mg, 0,24 mmol) al 4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzoato de (0,050 g, 0,109 mmol) en THF (3,00 ml, 36,6 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (9 μl), NaOH 3M (11,3 μl) y agua (27 μl). Después de 15 minutos de agitación, se añadió MgSO_4 anhidro y se agitó durante 15 minutos. Se filtró y el disolvente se retiró. Esto dio 0,042 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,48 (quin, $J=7,60$ Hz, 2 H) 1,81 (quin, $J=7,30$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,52 (d, $J=5,48$ Hz, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 5,24 (t, $J=5,50$ Hz, 1 H) 6,94 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 3 H) 7,35 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,51 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 431,2.

Compuesto 61: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-metoxiestiril)oxazol

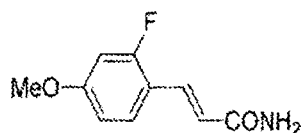


Etapla 1: Ácido (E)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)acrílico



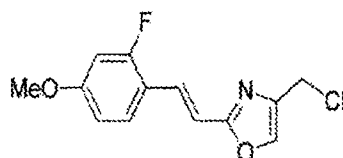
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 58, etapa 1, con 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído. LRMS - H^+ : 249,1

Etapla 2: (E)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)acrilamida



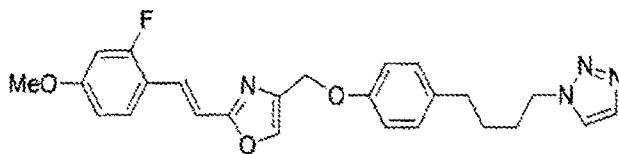
Este compuesto fue de un modo similar al compuesto 3, etapa 1 con el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,80 (s, 3 H) 6,56 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H) 6,84 (dd, $J=8,61$, 2,74 Hz, 1 H) 6,91 (dd, $J=12,91$, 2,35 Hz, 1 H) 7,08 (br. s., 1 H) 7,41 (d, $J=16,04$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H).

Etapla 3: (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-metoxiestiril)oxazol



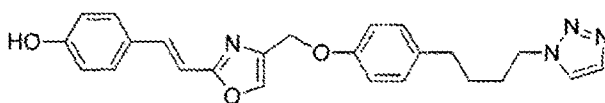
La (E)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)acrilamida (0,250 g, 1,281 mmol) y la 1,3-dicloropropan-2-ona (0,195 g, 1,537 mmol) se calentaron a 130°C durante 1 h. Se enfrió a 20°C y el sólido negro resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (4 ml) y se filtró sobre lana de vidrio para eliminar el sólido insoluble oscuro. Se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hex/EtOAc; 0-50 %) para dar 89 mg del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 4,69 (s, 2 H) 6,86 (dd, $J=8,61$, 2,35 Hz, 1 H) 6,93 (dd, $J=13,11$, 2,54 Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,83 (t, $J=9,00$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H).

Etapla 4: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-metoxiestiril)oxazol



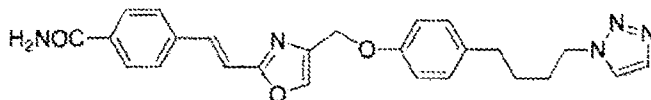
Se calentaron (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-metoxiestiril)oxazol (30 mg, 0,112 mmol), 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenol (26,8 mg, 0,123 mmol) y K_2CO_3 (17,04 mg, 0,123 mmol) en DMF (183 μ l, 2,360 mmol) a 75 °C durante 5 h. Se enfrió a 20 °C y se añadieron MeOH (183 μ l, 4,52 mmol) y agua (305 μ l, 16,90 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (3 x 0,5 ml) y se secó a 40 °C para dar 0,042 g del compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,48 (quin, $J=7,63$ Hz, 2 H) 1,81 (quin, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,39 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 6,81 - 6,97 (m, 4 H) 7,02 - 7,12 (m, 3 H) 7,50 (d, $J=16,82$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (t, $J=9,00$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (s, 1H). LRMS + H^+ : 449,2.

Compuesto 62: (E)-4-(2-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)fenol



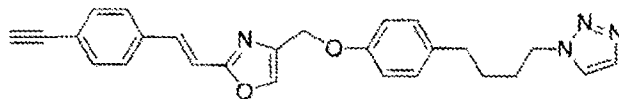
Una mezcla de (E)-4-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(4-metoxiestiril)oxazol (50 mg, 0,116 mmol) en HBr al 48 % en peso en agua (201 μ l, 1,777 mmol) se calentó a 90 °C. Después de 2 h, se añadieron agua (1 ml) y MeOH (1 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se retiró. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (CH_2Cl_2 /MeOH; 0-100 %). El sólido así obtenido se suspendió en CH_3CN (0,5 ml) y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Se enfrió a 20 °C y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con CH_3CN (2 x 0,15 ml) y se secó a 40 °C a alto vacío. Esto dio 0,006 g del compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,48 (quin, $J=7,70$ Hz, 2 H) 1,81 (quin, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 4,39 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,94 (s, 2 H) 6,79 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 6,85 - 6,97 (m, 3 H) 7,09 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,42 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H). LRMS + H^+ : 417,1.

Compuesto 63: (E)-4-(2-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzamida



El (E)-4-(2-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)benzonitrilo (50 mg, 0,118 mmol) en EtOH (1777 μ l, 30,4 mmol) y DMF (901 μ l, 11,63 mmol) se calentó a 50 °C durante 5 minutos para obtener una solución. Después se añadieron NaOH 3M en agua (96 μ l, 0,288 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % en peso en agua (48,0 μ l, 0,470 mmol). Después de 3 horas, se enfrió a 20 °C y se continuó agitando. Se añadió agua (900 μ l, 49,9 mmol) y la suspensión se agitó durante 1 hora. A continuación, los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (3 x 0,5 ml) y se secó a 40 °C a alto vacío hasta que. Esto dio 0,044 g del compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,48 (quin, $J=7,63$ Hz, 2 H) 1,81 (quin, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,09 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,27 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,41 (br. s., 1 H) 7,57 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,80 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,90 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 8,02 (br. s., 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H).

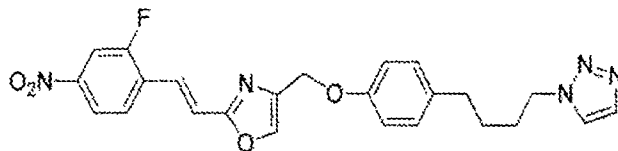
Compuesto 64: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(4-etinilestiril)oxazoide



A un vial de enjuague de N_2 que contiene (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(4-bromoestiril)oxazol (75 mg, 0,156 mmol), yoduro de cobre (I) (2,9 mg, 0,016 mmol) y $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (10,98 mg, 0,016 mmol) se añadió DMF (608 μ l, 7,85 mmol), trietilamina (607 μ l, 4,36 mmol) y trimetilsililacetileno (110 μ l, 0,782 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche y se filtró sobre un filtro de 0,45 μ m y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en THF (3000 μ l, 36,6 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TBAF 1 M en THF (203 μ l, 0,203 mmol) y 30 minutos después, se añadió CH_2Cl_2 (20 ml). Se lavó con agua (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (CH_2Cl_2 /MeOH; 0-10 %) para dar 0,024 g de un sólido de té que se suspendió en CH_3CN (0,5 ml) y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Se enfrió a 20 °C y

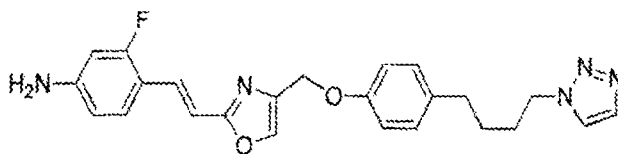
se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con CH₃CN (1 x 0,5 ml) y se secó a 40 °C a alto vacío para dar 0,0045 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,70 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,46 - 7,61 (m, 2 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,74 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,21 (d, J=6,26 Hz, 1 H).

Compuesto 65: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol



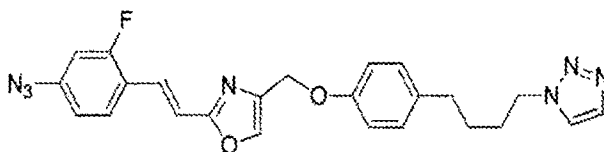
Una mezcla de (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol (0,118 g, 0,418 mmol), 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol (0,100 g, 0,460 mmol) y K₂CO₃ (0,069 g, 0,502 mmol) se calentó en DMF (0,837 ml) a 75 °C durante la noche. La temperatura se llevó a 50 °C y se añadió MeOH (0,677 ml, 16,74 mmol) seguido de agua (1,131 ml, 62,8 mmol). Se elevó la temperatura y la mezcla se filtró y se absorbió en SiO₂ y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH; 0-10 %) para dar 0,099 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,60 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,60 Hz, 2 H) 2,53 (t, J=7,60 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 8,09 - 8,15 (m, 2 H) 8,17 - 8,26 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H).

Compuesto 66: (E)-4-(2-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxilmetil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluoroanilina



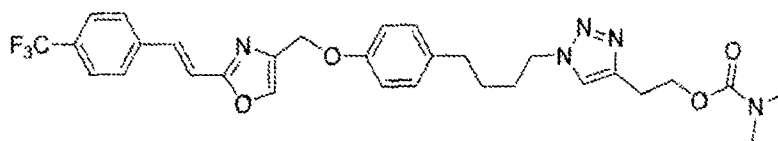
A una mezcla de (E)-4-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol (0,096 g, 0,207 mmol) en THF (3,0 ml)-EtOAc (4,0 ml) se añadió SnCl₂·H₂O (0,234 g, 1,036 mmol) y se calentó a 75 °C durante 5 h. Tras inactivarse con una solución de sol de NaHCO₃, se diluyó con EA, se filtró sobre celite y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se retiró el disolvente. Esto dio 0,069 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,93 (s, 2 H) 5,95 (s, 2 H) 6,34 (dd, J=13,89, 2,15 Hz, 1 H) 6,42 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=8,80 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 8,10 (d, J=8,22 Hz, 2 H).

Compuesto 67: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-azido-2-fluoroestiril)oxazol



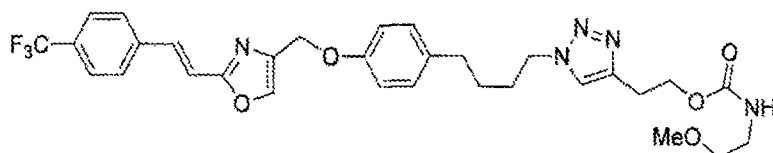
A una suspensión a 0 °C de (E)-4-(2-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluoroanilina (0,068 g, 0,157 mmol) en acetonitrilo (1,05 ml) se añadió nitrito de terc-butilo (0,026 ml, 0,220 mmol) seguida de azida de trimetilsililo (0,025 ml, 0,188 mmol). Esto se llevó a temperatura ambiente y después de 3 h se retiró el disolvente. La purificación en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH) dio 0,039 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,60 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,93 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,05 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 7,52 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,95 (t, J=8,61 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H).

Compuesto 68: Dimetilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo



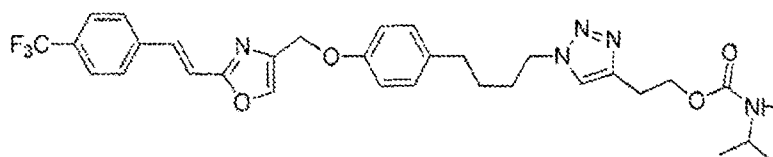
Se añadió cloruro dimetilcarbámico (5,43 µl, 0,059 mmol) al compuesto 4 (0,020 g, 0,039 mmol) en piridina (0,013 ml) y se llevó a 100 °C durante 10 h. Después se diluyó con EA y se inactivó con una solución de CuSO₄. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 2 veces con EA. Se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se purificaron en HPLC preparativa (35-100 % de MeOH (HCO₂H al 5 %)-agua (HCO₂H al 5 %) para dar 0,007 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (quin, J=7,53 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,60 Hz, 2 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,76 (br. s., 6 H) 2,91 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 4,17 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 4,33 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1H) 7,61 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H).

Compuesto 69: (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil (2-metoxietil)carbamato



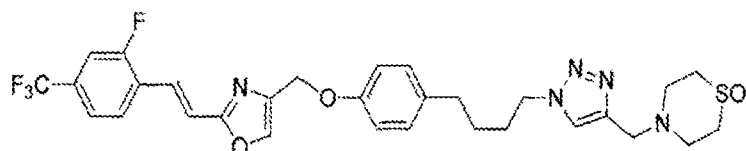
Se añadió 1-isocianato-2-metoxietano (7,89 mg, 0,078 mmol) a una suspensión del compuesto 4 (0,020 g, 0,039 mmol) y la base de Hunig (0,014 ml, 0,078 mmol) en DCM (0,098 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, el disolvente se retiró y el residuo se absorbió en SiO₂. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 20-100 %) dieron 0,017 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (quin, J=7,20 Hz, 2 H) 1,79 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 3,07 - 3,15 (m, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,27 - 3,31 (m, 2 H) 4,16 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 4,32 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,15 (t, J=5,67 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H).

Compuesto 70: Isopropilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo

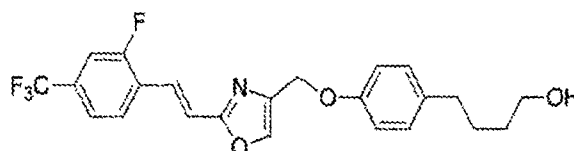


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 69 con 2-isocianatopropano. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,26 Hz, 6 H) 1,49 (quin, J=7,40 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 3,48 - 3,63 (m, 1 H) 4,15 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 4,32 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,83 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H).

Compuesto 71: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-(4-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tiomorfolina

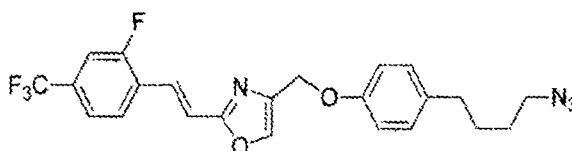


Etapla 1: (E)-4-((1-(4-(4-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ol



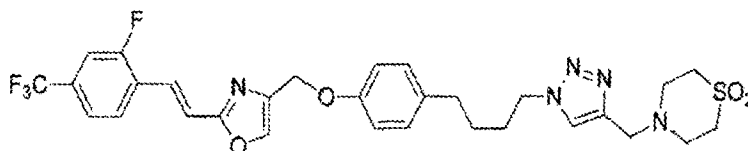
Una mezcla de (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol (1,159 g, 3,79 mmol), K_2CO_3 (0,786 g, 5,69 mmol) y 4-(4-hidroxibutil)fenol (0,63 g, 3,79 mmol) en DMF (12 ml) se calentó durante una noche a 75 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 20-100 %) para dar 1,00 g del compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,42 (s, 2 H) 1,49 - 1,61 (m, 2 H) 3,39 (q, $J=5,50$ Hz, 2 H) 4,35 (t, $J=5,28$ Hz, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,11 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,39 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=16,82$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,16 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Etapa 2: (E)-4-((4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



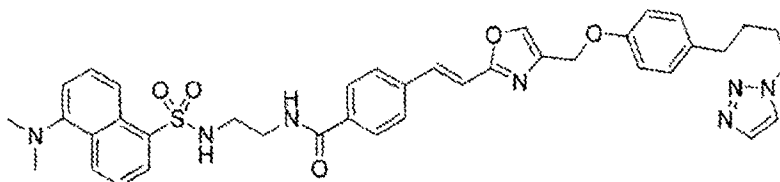
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 2, con (E)-4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-ol, método B. LRMS + H⁺: 461,0.

Etapa 3: 1,1-dióxido de (E)-4-((1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tiomorfolina

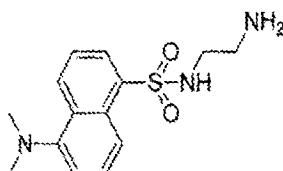


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 12, etapa 1, con el intermedio anterior y 1,1-dióxido de 4-(prop-2-in-1-il)tiomorfolina. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,48 (quin, $J=7,20$ Hz, 2 H) 1,80 (quin, $J=7,24$ Hz, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,89 (br. s., 4 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,76 (br. s., 2 H) 4,36 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,09 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,39 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Compuesto 72: (E)-4-(2-(4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-N-(2-(5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamido)etil)benzamida

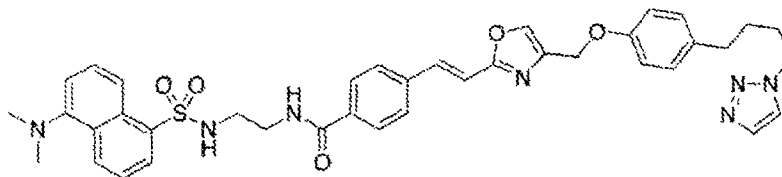


Etapa 1: N-(2-aminoetil)-5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamida



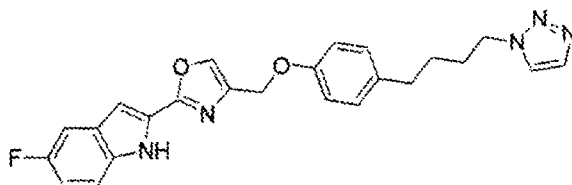
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió etilendiamina (2,503 ml, 37,1 mmol) en CH_2Cl_2 (13,75 ml) para dar una solución incolora. Se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonilo (0,5 g, 1,854 mmol) en CH_2Cl_2 (15,00 ml) durante 45 minutos. Se calentó a 20 °C y se agitó a/n. Después de 22 h, se añadió HCl 2 M en agua (46,3 ml, 93 mmol) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). Se basificó la capa acuosa a pH 9 con KOH al 45 % en peso en agua (5,00 ml, 58,4 mmol). Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar N-(2-aminoetil)-5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamida (457 mg, 1,558 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de una espuma amarilla. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,47 (m, $J=6,30$ Hz, 2 H) 2,77 (m, $J=12,90$, 6,30 Hz, 2 H) 2,83 (s, 6 H) 3,35 (br. s., 2 H) 7,26 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 2 H) 8,06 - 8,13 (m, 1 H) 8,30 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,46 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H).

Etapa 2: (E)-4-(2-(4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-N-(2-(5-(dimetilamino) naftaleno-1-sulfonamido)etil)benzamida



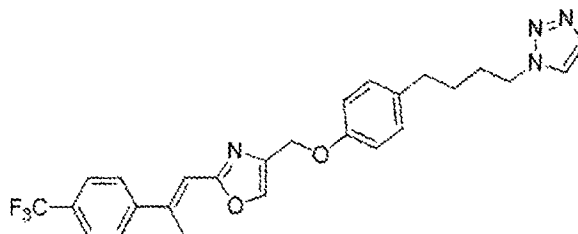
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 59, etapa 2, usando el ácido (E)-4-(2-(4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil) benzoico y la amina anterior. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (quin, J=7,50 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,50 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 2,81 (s, 6 H) 2,95 (q, J=6,52 Hz, 2 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,94 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 7,51 - 7,65 (m, 3 H) 7,70 (s, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 4 H) 8,03 - 8,14 (m, 3 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 8,39 - 8,49 (m, 2 H).

Compuesto 73: 4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)oxazol



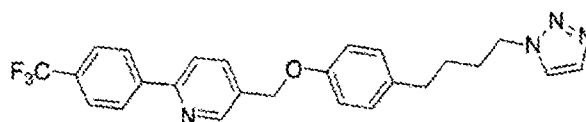
Este compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 3 (página 18) de la publicación de solicitud de patente n.º US-2006/0063812. LRMS + H⁺: 432,1.

Compuesto 74: (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxazol

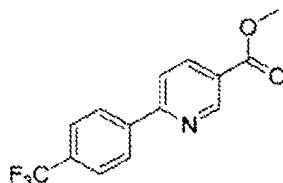


En un matraz de fondo redondo de 5 ml se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (8,53 mg, 0,213 mmol) en DMSO (500 µl) para dar una suspensión gris. Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (46,9 mg, 0,213 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (42,5 mg, 0,091 mmol). Se calentó a 35 °C durante 22 horas. En un vial de 5 ml se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (8,53 mg, 0,213 mmol) en DMSO (500 µl) para dar una suspensión gris. Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (100 mg, 0,454 mmol). Se agitó durante 30 minutos. Se añadió la mezcla de iluro al matraz de reacción y se enjuagó el vial con DMSO (500 µl). Se continuó agitando a 35 °C durante 12 días. Se vertió la mezcla de reacción en agua (5 ml) y se enjuagó el matraz con MeOH (1,5 ml) y se añadió a la suspensión resultante. La suspensión se agitó una vez al día. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hex-EtOAc; 0-100 %) para dar (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)prop-1-en-1-il)oxazol (8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 18,28 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,07 - 7,13 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 - 6,99 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 - 2,69 (m, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 3H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 - 1,54 (m, 2H).

Compuesto 75: 5-((4-(1 H-1 ,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)piridina

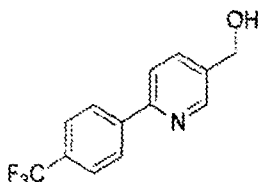


Etapa 1: 6-(4-(trifluorometil)fenil)nicotinato de metilo



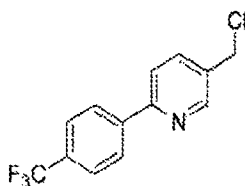
En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron 6-cloronicotinato de metilo (2 g, 11,66 mmol) y ácido (4-(trifluorometil)fenil) borónico (2,435 g, 12,82 mmol) en dioxano (43,7 ml) para dar una solución de color canela. Se añadió fluoruro de cesio (6,20 g, 40,8 mmol). Se burbujeó nitrógeno en el matraz durante 5 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂•DCM (0,286 g, 0,350 mmol). Se burbujeó nitrógeno en el matraz durante 5 minutos. Se calentó a 100 °C durante 2 días. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml). La mezcla se filtró sobre celite y se enjuagó con EtOAc (2 x 25 ml). Se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® Gold (hex-EtOAc; 0-40 %) para dar 2,35 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 - 8,46 (m, 3H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H).

Etapa 2: (6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metanol



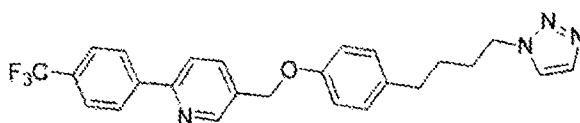
A una solución a 0-5 °C de 6-(4-(trifluorometil)fenil) nicotinato de metilo (2,35 g, 8,36 mmol) en THF (25,7 ml) se añadió LiAlH₄ (0,327 g, 8,61 mmol). Se agitó a 0 °C durante 1 hora y se diluyó con Et₂O (75 ml). Después se añadió agua (0,327 ml) lentamente, seguido de NaOH al 15 % en peso en agua (0,327 ml) y después de agua (0,980 ml). Se calentó a 20 °C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió MgSO₄ anhidro y se agitó durante 15 minutos. Se filtró la mezcla para eliminar las sales y se enjuagó con Et₂O (3 x 15 ml). Se concentró hasta sequedad para dar 2,05 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 3H), 5,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

Etapa 3: 5-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)piridina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)metanol (1 g, 3,95 mmol) en CH₂Cl₂ (19 ml). Se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota SOCl₂ (0,576 ml, 7,90 mmol). Se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se calentó a 20 °C. Después de 30 minutos, se vertió la mezcla de reacción en hielo + solución saturada de NaHCO₃ (10 g + 30 ml). Se agitó durante 5 minutos. Se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y después con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1,07 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 - 8,35 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,90 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H).

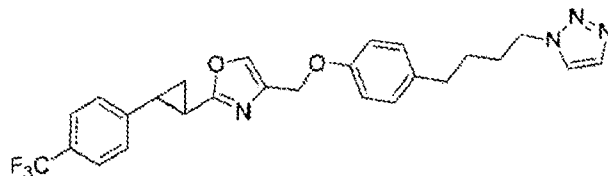
Etapa 4: 5-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)piridina



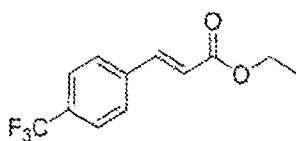
Este compuesto se preparó según el compuesto 1, etapa 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 - 8,36 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,89 (m, J = 8,2 Hz, 2H),

7,70 (s, 1H), 7,06 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 - 6,99 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,80 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Compuesto 76: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenil) ciclopropil)oxazol

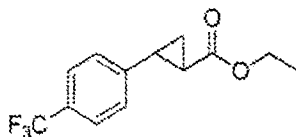


Etapla 1: 3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo



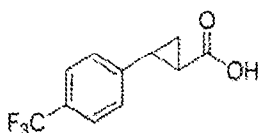
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron ácido (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil) acrílico (2 g, 9,25 mmol) y ácido sulfúrico (0,200 ml, 3,75 mmol) en etanol anhidro (20,00 ml) para dar una suspensión blanca. Se calentó a reflujo y se agitó durante 19 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ (15 ml). Se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo (2,20 g, 9,01 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapla 2: 2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo



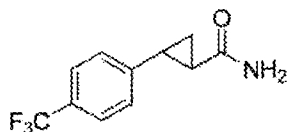
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (0,649 g, 16,22 mmol) en DMSO (22 ml) para dar una suspensión gris. Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (3,57 g, 16,22 mmol) en porciones. Se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de 3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo (2,2 g, 9,01 mmol) en DMSO (9 ml) y THF (9 ml). Se agitó a 20 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y después con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1,8 g en forma de un aceite naranja. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hexano-Et₂O; 0-50 %) para dar 0,703 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 - 7,66 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 - 7,45 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,51 - 2,59 (m, 1H), 2,00 - 2,09 (m, 1H), 1,52 (dt, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 1,41 - 1,49 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapla 3: Ácido 2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico



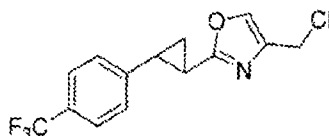
en un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 2-(4-(trifluorometil)fenil) ciclopropanocarboxilato de etilo (0,700 g, 2,71 mmol) en etanol (7 ml) para dar una solución incolora. Se añadió NaOH 1 M en agua (7,00 ml, 7,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1,5 horas. Se concentró hasta aproximadamente 5 ml en un evaporador rotatorio. Se acidificó a pH 3 con HCl 2M en agua (2,60 ml, 5,20 mmol). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxílico (582 mg, 2,53 mmol, rendimiento del 93 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,42 (br. s., 1H), 7,58 - 7,65 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 - 7,44 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 2,52 - 2,54 (m, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 1,49 (dt, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 1,41 (ddd, J = 8,4, 6,3, 4,5 Hz, 1H).

Etapa 4: 2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropanocarboxamida



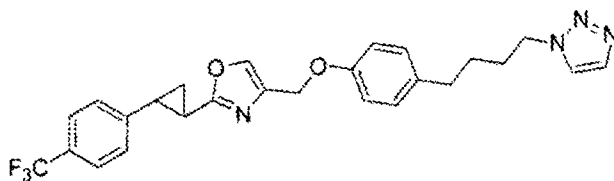
- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron ácido 2-(4-(trifluorometil)fenil) ciclopropanocarboxílico (0,58 g, 2,52 mmol) y DMF (9,76 µl, 0,126 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,287 ml, 3,28 mmol). Se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (13 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NH₄OH_{conc} (0,851 ml, 12,60 mmol). Después de 30 minutos, se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El sólido resultante se suspendió en EtOH (6 ml) y se calentó a reflujo para obtener una solución. Se añadió lentamente agua (6 ml). La suspensión resultante se enfrió a 20 °C. Se añadió agua (6 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (3 x 3 ml). Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante para dar 2-(4-(trifluorometil)fenil) ciclopropanocarboxamida (525 mg, 2,291 mmol, rendimiento del 91 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (br. s., 1H), 2,26 - 2,37 (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,39 (dt, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 1,28 (ddd, J = 8,3, 5,8, 4,3 Hz, 1H).

Etapa 5: 4-(clorometil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol



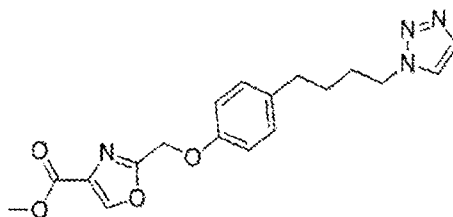
- 20 En un tubo sellado de 15 ml se añadieron 2-(4-(trifluorometil)fenil) ciclopropanocarboxamida (0,250 g, 1,091 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (0,208 g, 1,636 mmol) en tolueno (1,5 ml) y DMF (0,3 ml) para dar una solución de color canela. Se cerró herméticamente el vial y se calentó a 120 °C durante 22 horas. Se enfrió la mezcla a 20 °C, se añadió CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se filtra sobre lana de vidrio en una pipeta para eliminar el sólido oscuro insoluble. Concentrado hasta la sequedad. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hex-EtOA: 0-50 %) para dar 4-(clorometil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)oxazol (187 mg, 0,620 mmol, rendimiento del 56,8 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,60 - 7,68 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,49 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,59 - 2,69 (m, 1H), 2,52 - 2,59 (m, 1H), 1,66 - 1,73 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H).

Etapa 6: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(4-(trifluorometil)fenil) ciclopropil)oxazol



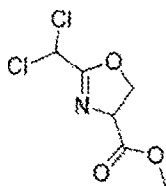
- 35 Este compuesto se preparó según el compuesto 1, etapa 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 - 8,00 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 - 7,81 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,05 - 7,13 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

- 40 Compuesto 77: 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo



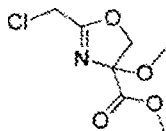
Etapa 1: 2-(diclorometil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo

45



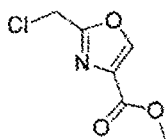
En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió metóxido de sodio al 30 % en peso en MeOH (1,690 ml, 9,10 mmol) en MeOH (18 ml) para dar una solución incolora. Se enfrió a -10 °C. Se añadió 2,2-dicloroacetoni-
 5 trilo (7,30 ml, 91 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Se continuó agitando a esa temperatura durante 20 minutos. Se añadió una suspensión de clorhidrato de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de metilo (14,15 g, 91 mmol) en MeOH (15 ml) a la mezcla de reacción. Se calentó lentamente a 20 °C y se agitó durante 19,5 horas. Se añadieron CH₂Cl₂ (51 ml) y agua (29 ml). Se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Las capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta secarse en un evaporador rotatorio. La capa acuosa se extrajo 2 veces con CH₂Cl₂ (29 ml). Los extractos
 10 combinados se añadieron a la primera capa orgánica concentrada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 2-(diclorometil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (17,64 g, 83 mmol, rendimiento del 91 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,29 (s, 1H), 4,85 - 4,96 (m, 1H), 4,76 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,61 - 4,72 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

15 Etapa 2: 2-(clorometil)-4-metoxi-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo



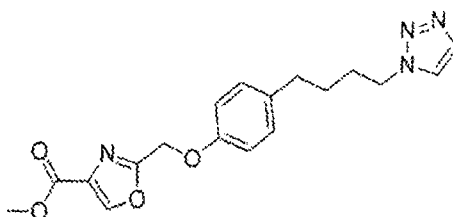
En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió 2-(diclorometil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (17,64 g, 83 mmol) en MeOH (19 ml) para dar una solución naranja. Se enfrió a 0 °C. Se añadió metóxido de sodio al 30 % en peso en metanol (15,46 ml, 83 mmol) gota a gota durante 50 minutos. Se calentó lentamente la suspensión naranja clara resultante a 20 °C y se agitó durante 18 horas. Se añadieron CH₂Cl₂ (54 ml) y agua (30 ml). Se agitó
 25 vigorosamente durante 5 minutos. Las capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta secarse en un evaporador rotatorio. La capa acuosa se extrajo 2 veces con CH₂Cl₂ (30 ml). Los extractos combinados se añadieron a la primera capa orgánica concentrada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 2-(clorometil)-4-metoxi-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (16,25 g, 78 mmol, rendimiento del 94 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,59 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,27 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

30 Etapa 3: 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo



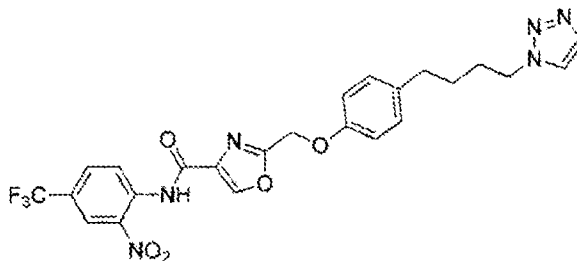
En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió 2-(clorometil)-4-metoxi-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (16,25 g, 78 mmol) en tolueno (38 ml) para dar una solución naranja. Se añadió CSA (2,73 g, 11,74 mmol). Se calentó a 70 °C durante 1 hora y después se enfrió a 20 °C. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10 % en peso en agua (23 ml) y después con agua (30 ml). Se combinaron las capas acuosas y se volvieron a extraer con tolueno (45 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 9,8 g en forma de un sólido marrón. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hexano-Et₂O; 0-90 %) para dar 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (4,94 g, 28,1 mmol, rendimiento del 35,9 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,93 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 4: 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo

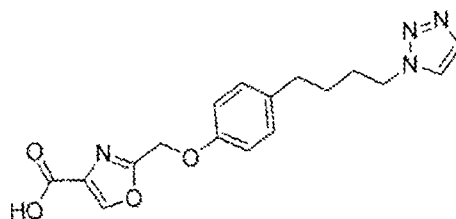


Este compuesto se preparó según el compuesto 1, etapa 5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 - 7,15 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,90 - 6,97 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,80 (quin, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,47 (quin, $J = 7,7$ Hz, 2H).

5 Compuesto 78: 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-N-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida

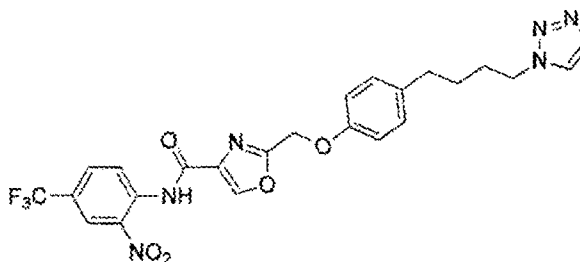


10 Etapa 1: Ácido 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxílico



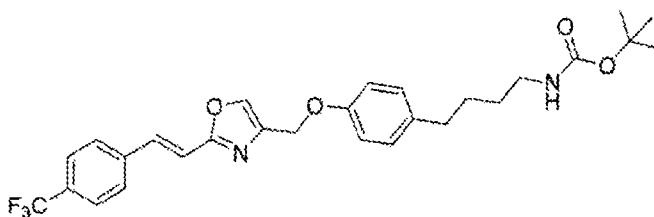
En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo (0,23 g, 0,645 mmol) en THF (2,3 ml) para dar una suspensión de color canela. Se añadió NaOH 0,5 M en agua (1,291 ml, 0,645 mmol). Se agitó a 20 °C durante 17 horas. Se añadió más NaOH 0,5 M en agua (0,581 ml, 0,290 mmol). Después de 19 horas, se acidificó mediante la adición lenta de HCl 0,5 M en agua (1,936 ml, 0,968 mmol) (después de la adición de 1 ml, la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos antes de añadir el HCl restante). La suspensión blanca resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (1 ml) y se continuó agitando durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (2 x 1 ml). Se secó el producto a 30 °C a alto vacío hasta obtener un peso constante para dar ácido 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxílico (208 mg, 0,608 mmol, rendimiento del 94 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,14 (br. s., 1H), 8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,04 - 7,13 (m, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,87 - 6,97 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,50 - 2,56 (m, 2H), 1,78 (quin, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,46 (quin, $J = 7,6$ Hz, 2H).

25 Etapa 2: 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-N-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida

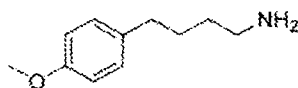


En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió ácido 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxílico (75 mg, 0,219 mmol) en THF (750 μl) y CH_2Cl_2 (750 μl , 11,65 mmol) para dar una suspensión blanca. Se añadió CDI (39,1 mg, 0,241 mmol). Se calienta a 40 - 45 °C. Después de 45 minutos, se añadió más CDI (39,1 mg, 0,241 mmol). Se añadió 2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (49,7 mg, 0,241 mmol) y se enfrió a 20 °C. Después de 19,5 horas, se añadió más 2-nitro-4-(trifluorometil)anilina (49,7 mg, 0,241 mmol). Después de 26,5 h, se añadió DBU (16,51 μl , 0,110 mmol) en 2-MeTHF (2 ml). Se calentó a 65 °C durante 30 minutos y después durante 18 horas a 20 °C. Se enfrió la suspensión a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con 2-MeTHF frío (3 x 0,5 ml). Se secó el producto a 40 °C a alto vacío hasta un peso constante para dar 2-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-N-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxamida (61 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 52,5 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,44 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 - 8,22 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,09 - 7,16 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,96 - 7,02 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,81 (quin, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,48 (quin, $J = 7,6$ Hz, 2H).

Compuesto 79: (4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)carbamato de (E)-terc-butilo

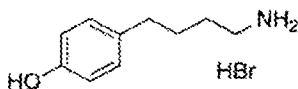


5 Etapa 1: 4-(4-metoxifenil)butan-1-amina



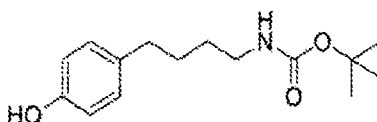
10 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 1-(4-azidobutil)-4-metoxibenceno (1,75 g, 8,53 mmol) en THF (4,7 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron trifenilfosfina (3,35 g, 12,79 mmol) y agua (0,230 ml, 12,79 mmol). Se agitó a 20 °C durante 22 horas. Se concentró hasta secarse en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-DCM/MeOH/NH₄OH (77,5-22-2,5 %); 0-100 %) para dar 4-(4-metoxifenil)butan-1-amina (1,51 g, 8,42 mmol, rendimiento del 99 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,04 - 7,13 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,78 - 6,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,43 - 2,59 (m, 4H), 1,53 (quin, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (quin, J = 7,2 Hz, 2H).

Etapa 2: Bromhidrato de 4-(4-aminobutil)fenol



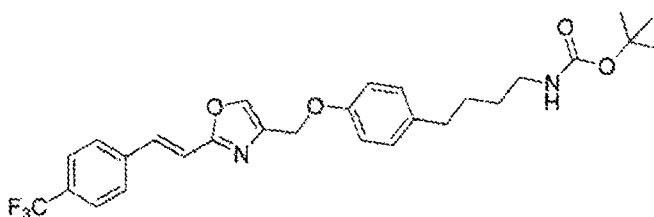
20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 4-(4-metoxifenil)butan-1-amina (1,5 g, 8,37 mmol) en HBr al 48 % en peso en agua (15 ml, 133 mmol) para dar una suspensión blanca. Se calentó a reflujo (120 °C) durante 4 horas. Se enfrió a 0 °C y se agitó la suspensión resultante durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner. Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta obtener un peso constante para dar bromhidrato de 4-(4-aminobutil)fenol (1,40 g, 5,69 mmol, rendimiento del 68,0 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,13 (s, 1H), 7,60 (br. s., 3H), 6,94 - 7,01 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,64 - 6,69 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,84 (m, 2H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 1,42 - 1,62 (m, 4H).

Etapa 3: (4-(4-hidroxifenil)butil)carbamato de terc-butilo



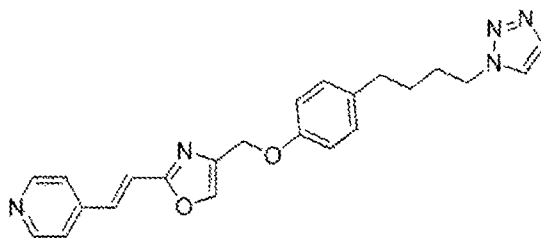
30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió bromhidrato de 4-(4-aminobutil)fenol (1,4 g, 5,69 mmol) en dioxano (56 ml) para dar una suspensión de color canela. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio (1,911 g, 22,75 mmol) en agua (56 ml). Se enfrió a 0 °C. Se añadió BOC-anhídrido (1,453 ml, 6,26 mmol). Se calentó lentamente a 20 °C. Después de 21 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (209 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (75 ml) y después con salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1,89 g en forma de un aceite incoloro. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hex-EtOAc; 0-60 %) para dar (4-(4-hidroxifenil)butil)carbamato de terc-butilo (1,23 g, 4,64 mmol, rendimiento del 81 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,08 (s, 1H), 6,92 - 6,99 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,77 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,61 - 6,67 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 2,90 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,46 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 11 H).

Etapa 4: (4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)carbamato de (E)-terc-butilo

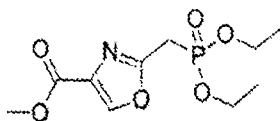


En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron (E)-4-(clorometil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol (500 mg, 1,738 mmol), (4-(4-hidroxifenil)butil)carbamato de terc-butilo (484 mg, 1,825 mmol) y K_2CO_3 (264 mg, 1,912 mmol) en DMF (2,8 ml) para dar una suspensión amarilla. Se calentó a 75 °C durante 48 horas. Se enfrió a 20 °C. Se añadieron MeOH (2,8 ml) y agua (4,7 ml). Se agitó durante 5 horas. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con agua (3 x 3 ml). El sólido húmedo se disolvió en DMF caliente (2,8 ml). Se añadió MeOH (2,8 ml) seguido de una lenta adición de agua (4,7 ml). La suspensión resultante se agitó durante 2 días. Se añadió MeOH (2,8 ml). Se agitó durante 2 horas. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con MeOH (3 x 1,5 ml). Se secó el producto a 30 °C a alto vacío hasta un peso constante para dar (E)-4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)carbamato de (E)-terc-butilo (352 mg, 0,681 mmol, rendimiento del 39,2 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,91 - 8,00 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 - 7,81 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,16 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,88 - 6,98 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,92 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,47 - 2,49 (m, 2H), 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,28 - 1,43 (m, 11H).

Compuesto 80: (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol

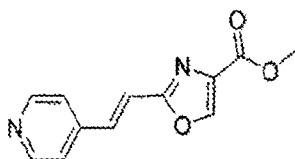


Etapla 1: 2-((dietoxifosforil)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo



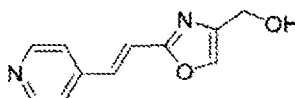
En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadió 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (compuesto 85, etapa 3) (2,0 g, 11,39 mmol) en fosfito de trietilo (3,59 ml, 20,50 mmol) para dar una suspensión blanca. Se calentó a 150 °C durante 5,5 horas, después se enfrió a 20 °C y se agitó durante 16 horas. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (hexano-Et₂O; 0-100 %) para dar 2-((dietoxifosforil)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo (2,95 g, 10,64 mmol, rendimiento del 93 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,80 - 8,85 (m, 1H), 4,05 (quin, J = 7,3 Hz, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapla 2: 2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol-4-carboxilato de (E)-metilo



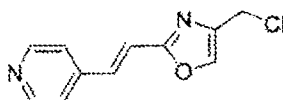
En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (0,063 g, 1,587 mmol) en THF (1,9 ml) para dar una suspensión gris. Se enfrió a -15 °C. Se añadió gota a gota una solución de 2-((dietoxifosforil)metil)oxazol-4-carboxilato de metilo (0,4 g, 1,443 mmol) en THF (2,8 ml). Se agitó a -15 °C durante 10 minutos. Se añadió isonicotinaldehído (0,140 ml, 1,486 mmol) en una porción. Se calentó lentamente a 0 °C. Después de 2,5 horas, se inactivó añadiendo MeOH (1,0 ml). Se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 minutos. Se concentró hasta secarse en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (CH_2Cl_2 -MeOH; 0-100 %) para dar 2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol-4-carboxilato de (E)-metilo (320 mg, 1,390 mmol, rendimiento del 96 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,94 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

Etapla 3: (E)-2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol-4-il)metanol



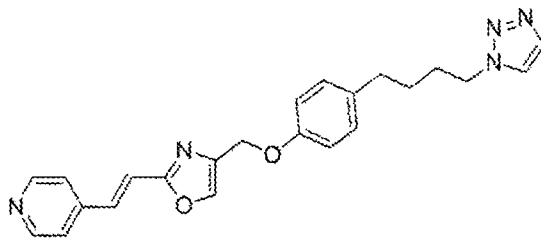
En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadió 2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol-4-carboxilato de (E)-metil (0,15 g, 0,652 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) para dar una solución incolora. Se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente DIBAL-H 1M en diclorometano (1,955 ml, 1,955 mmol) a la suspensión blanca. La solución naranja resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C y después se calentó a 0 °C. Después de 30 minutos, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla bifásica de CH₂Cl₂ (7,5 ml) y solución saturada de Solución de sal de Rochelle (13,5 ml) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 108 mg en forma de un sólido blanco. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-DCM (20 % de MeOH; 0-100 %) para dar (E)-(2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol-4-il)metanol (54 mg, 0,267 mmol, 41,0 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,36 - 7,51 (m, 2H), 5,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapas 4: (E)-4-(clorometil)-2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol



En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió (E)-(2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol-4-il)metanol (54 mg, 0,267 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) para dar una suspensión blanca. Se enfrió a 0 °C. Se añadió SOCl₂ (58,5 µl, 0,801 mmol). Se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se calentó a 20 °C. Después de 30 minutos, se inactivó la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO₃ (5 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml) y después con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (E)-4-(clorometil)-2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol (55 mg, 0,249 mmol, rendimiento del 93 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,40 - 7,56 (m, 2H), 4,72 (s, 2H).

Etapas 5: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol

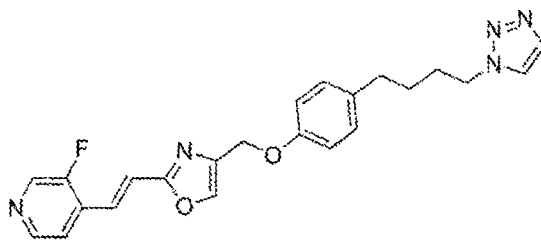


En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (9,71 mg, 0,243 mmol) en DMF (0,75 ml) para dar una suspensión gris. Se enfrió a 0 °C. Se añadió 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol (52,7 mg, 0,243 mmol). Se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 minutos. Se enfrió a 0 °C. Se añadió (E)-4-(clorometil)-2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol (51 mg, 0,231 mmol). Se agitó a 0 °C durante aproximadamente 1 hora, después se calentó lentamente a 20 °C y se agitó durante 17 horas. Se añadió DMF (0,25 ml) y se calentó a 40 °C durante 4 horas. Se enfrió a 20 °C y se añadieron aproximadamente 5 mg de NaH al 60 % en peso en aceite mineral. Después de 23 horas, se añadió MeOH (1 ml) seguido de agua (1 ml). La suspensión resultante se agitó durante 17 horas. Los sólidos se recogieron en Buchner, la torta se lavó con agua (3 x 1 ml) y después con hexano (1 ml). Se secó el producto a 40 °C a alto vacío hasta obtener un peso constante para dar (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(piridin-4-il)vinil)oxazol (49,5 mg, 0,123 mmol, rendimiento del 53,3 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 3H), 7,40 - 7,56 (m, 2H), 7,05 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Compuestos 81-85

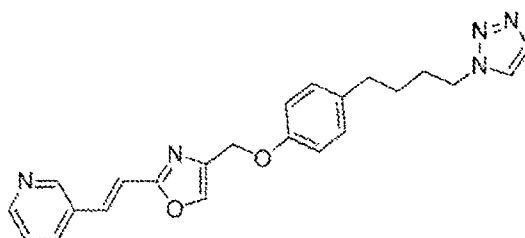
Los compuestos 81-85 se prepararon según el procedimiento para el compuesto 80, etapas 1 a 5, a partir de la piridina de partida apropiada.

Compuesto 81: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-(3-fluoropiridin-4-il)vinil)oxazol



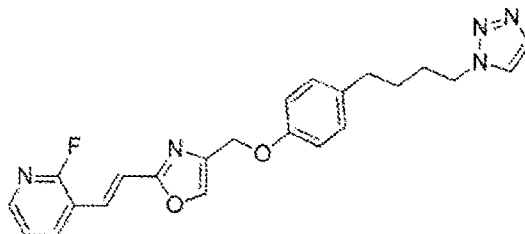
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 2H), 7,04 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 - 6,99 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Compuesto 82: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(2-(piridin-3-il)vinil)oxazol



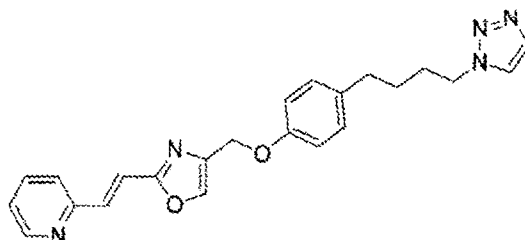
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 - 8,91 (m, 1H), 8,54 (dd, J = 4,7, 0,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Compuesto 83: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)vinil)oxazol



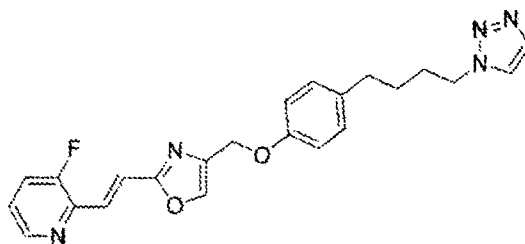
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 - 8,50 (m, 1H), 8,20 - 8,28 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,12 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,91 - 6,97 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Compuesto 84: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(2-(piridin-2-il)vinil)oxazol



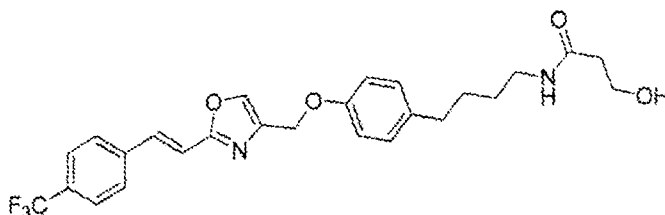
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 2H), 7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,2, 4,9 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 - 6,98 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Compuesto 85: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)fenoxi)metil)-2-(2-(3-fluoropiridin-2-il)vinil)oxazol

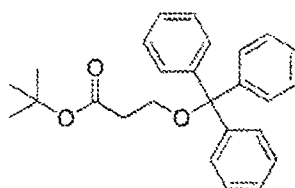


1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 2H), 7,43 - 7,54 (m, 2H), 7,06 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

Compuesto 86: (E)-3-hidroxi-N-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)propanamida

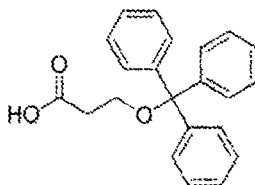


Etapas 1: 3-(tritoloxi)propanoato de terc-butilo



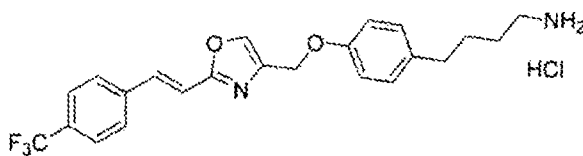
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 3-hidroxipropanoato de terc-butilo (0,55 g, 3,76 mmol) y piridina (0,913 ml, 11,29 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml) para dar una solución incolora. Se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de tritilo (1,049 g, 3,76 mmol) en porciones. Se calentó lentamente a 20 °C. Después de 22 horas, se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El sólido blanco resultante se suspendió en EtOAc (30 ml). Se lavó con agua (15 ml), ácido cítrico al 5 % (20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 1,45 g en forma de un sólido oleoso blanco. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hex-EtOAc; 0-20 %) para dar 3-(tritoloxi)propanoato de terc-butilo (915 mg, 2,355 mmol, rendimiento del 62,6 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30 - 7,41 (m, 12H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 3,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapas 2: Ácido 3-(tritoloxi)propanoico



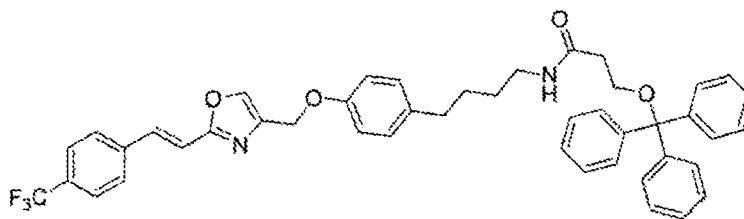
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 3-(tritoloxi)propanoato de terc-butilo (0,915 g, 2,355 mmol) en EtOH (9 ml) para dar una solución incolora. Se añadió NaOH 6 M en agua (0,785 ml, 4,71 mmol). Calentado hasta el reflujo. Después de 4,5 horas, se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con una solución de ácido cítrico al 3 % (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El sólido blanco resultante se suspendió en i-Pr₂O (20 ml) y se agitó a 20 °C durante 18 horas. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con i-Pr₂O (3 x 3 ml). Se secó el producto a 30 °C a alto vacío hasta un peso constante para dar ácido 3-(tritoloxi)propanoico (575 mg, 1,730 mmol, 73,4 % de rendimiento). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,22 (br. s., 1H), 7,30 - 7,41 (m, 12H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 3,19 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 2H).

Etapas 3: Clorhidrato de (E)-4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-amina



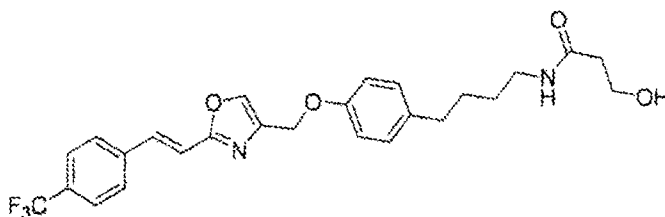
En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadió 4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)carbamato de (E)-terc-butilo (0,3 g, 0,581 mmol) en MeOH (1,5 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,726 ml, 2,90 mmol). La suspensión fina de color canela resultante se agitó durante 3 horas. Se añadió EtOAc (4,5 ml) y la suspensión se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con EtOAc (3 x 1 ml). Se secó el producto a 20 °C a alto vacío hasta un peso constante para dar clorhidrato de (E)-4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-amina (232 mg, 0,512 mmol, rendimiento del 88 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,72 - 7,89 (m, 5H), 7,61 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,17 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 - 7,00 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,77 (br. s., 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,45 - 1,65 (m, 4H).

Etapla 4: (E)-N-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-3-(tritoloxi)propanamida



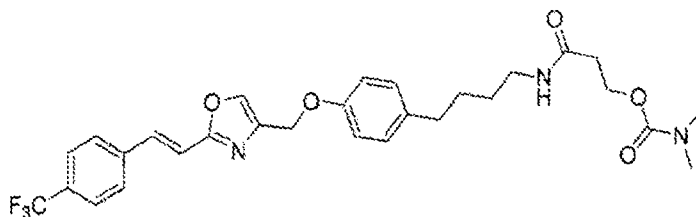
En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadieron clorhidrato de (E)-4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-amina (0,150 g, 0,331 mmol) y ácido 3-(tritoloxi)propanoico (0,121 g, 0,364 mmol) en DMF (2,25 ml). Se añadieron DIPEA (0,145 ml, 0,828 mmol) y EDC (0,079 g, 0,414 mmol). Se agitó a 20 °C durante 20 horas. Se añadieron ácido 3-(tritoloxi)propanoico (compuesto 94, etapa 2) (0,220 g, 0,662 mmol), DIPEA (0,260 ml, 1,490 mmol) y EDC (0,140 g, 0,729 mmol). Después de 43 horas, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (10 ml), después con HCl 0,5 M (10 ml), después con KHCO₃ al 10 % (10 ml) y después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hex-EtOAc; 0-100 %) para dar (E)-N-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-3-ritiloxi)propanamida (223 mg, 0,305 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 7H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 7,20 - 7,27 (m, 3H), 7,02 - 7,10 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 - 6,94 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,04 - 3,17 (m, 4H), 2,45 - 2,48 (m, 2H), 2,34 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,49 - 1,61 (m, 2H), 1,36 - 1,49 (m, 2H).

Etapla 5: (E)-3-hidroxi-N-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)propanamida



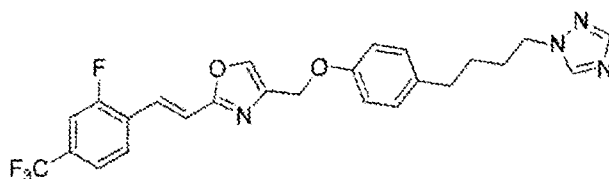
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió (E)-N-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-3-(tritoloxi)propanamida (0,22 g, 0,301 mmol) en MeOH (3 ml) y CHCl₃ (3 ml). Se añadió p-TsOH (5,73 mg, 0,030 mmol). Se agitó a 20 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (CH₂Cl₂-MeOH) para dar (E)-3-hidroxi-N-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)propanamida (142 mg, 0,291 mmol, rendimiento del 97 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 - 7,80 (m, 3H), 7,62 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,07 - 7,15 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,54 - 3,61 (m, 2H), 3,04 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 2,20 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,52 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (quin, J = 7,4 Hz, 2H).

Compuesto 87: Dimetilcarbamato de (E)-3-oxo-3-((4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)amino)propilo

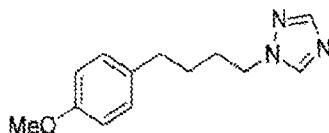


En un matraz de fondo redondo de 5 ml se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (3,60 mg, 0,090 mmol) en DMF (0,5 ml) para dar una suspensión gris. Se añadió (E)-3-hidroxi-N-(4-(4-(2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)propanamida (compuesto 94) (40 mg, 0,082 mmol). Se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamóilo (8,28 µl, 0,090 mmol). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de dimetilcarbamóilo (8,28 µl, 0,090 mmol). Después de 1 hora, se añadió NaH al 60 % en peso en aceite mineral (1,638 mg, 0,041 mmol) seguido de cloruro de dimetilcarbamóilo (8,28 µl, 0,090 mmol). Después de 1,5 horas, se añadió MeOH (0,5 ml) seguido de la adición gota a gota de agua (0,5 ml). La suspensión blanca se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en Buchner y la torta se lavó con MeOH:agua (1:1, 3 x 0,75 ml) seguido de hexano (2 x 0,5 ml). Se secó el producto a 30 °C a alto vacío hasta un peso constante para dar dimetilcarbamato de (E)-3-oxo-3-((4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)amino)propilo (40 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (s, 1H), 7,92 - 8,00 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,15 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,70 - 2,83 (m, 6H), 2,52 (br. s., 2H), 2,35 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,52 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (quin, J = 7,1 Hz, 2H).

Compuesto 88: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

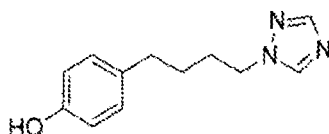


Etapas 1: 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-1H-1,2,4-triazol



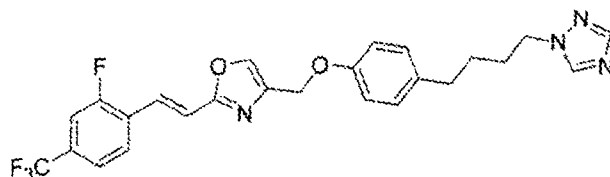
Se disolvió 1H-1,2,4-triazol (802 mg, 11,61 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió a 0 °C, se añadió NaH al 60 % (418 mg, 10,45 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a una solución de metanosulfonato de 4-(4-metoxifenil)butilo (600 mg, 2,323 mmol) en DMF (4,00 ml) y THF (3,0 ml) en un tubo de microondas que se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (20 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó usando una columna ISCO (DCM a AcOEt al 40 % en DCM) para dar el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 1,83 - 2,00 (m, 2 H) 2,58 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,16 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 6,82 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,05 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H).

Etapas 2: 4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenol



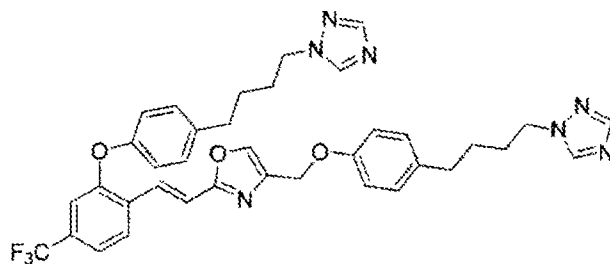
En un matraz de 25 ml se añadió 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-1H-1,2,4-triazol (0,52 g, 2,248 mmol) en bromuro de hidrógeno al 48 % en agua (1,526 ml, 13,49 mmol) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (30 ml) y THF (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (10 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto del título 0,48 g. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,53 (t, J=7,63 Hz, 2 H), 1,77 - 1,93 (m, 2 H), 2,52 (t, J=7,43 Hz, 2 H), 4,11 (t, J=7,04 Hz, 2 H), 6,70 (d, J=8,22 Hz, 2 H), 6,93 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,88 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H).

Etapa 3: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



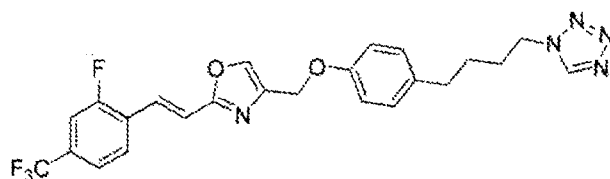
En un vial de 8 ml se añadieron (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol (40 mg, 0,131 mmol) y K_2CO_3 (19,90 mg, 0,144 mmol) en DMF (253 μ l, 3,27 mmol) para dar una suspensión amarilla. La mezcla se calentó a 75 °C durante 6 h, después se enfrió a 20 °C. Se añadieron MeOH (220 μ l) y H_2O (360 μ l) y se agitó durante 10 min. Los sólidos se recogieron, se lavaron con agua (3 $\times$ 0,5 ml) y se secaron a alto vacío. El crudo se purificó usando una columna ISCO (A: DCM puro, B: MeOH al 20 % en DCM, del 0 % de B al 30 % de B) para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 62,8 %) en forma de un sólido de color beige, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 1,66 - 1,83 (m, 2 H) 2,50 - 2,54 (m, 2H) 4,16 (t, $J=6,85$ Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,92 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,08 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,37 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,67 (m, 2H), 7,76 (d, $J=10,56$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,07 - 8,19 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) y

Compuesto 89: (E)-2-(2-(4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)-4-(trifluorometil)estiril)-4-(4-(4-(1 H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

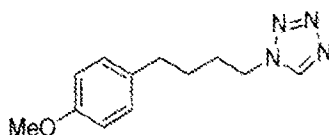


(5 mg, 5,6 % de rendimiento) 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,49 - 1,67 (m, 4 H) 1,88 (dt, $J=15,75$, 7,97 Hz, 4 H) 2,57 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 2,66 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,23 (dt, $J=11,05$, 6,99 Hz, 4 H) 4,96 (s, 2 H) 6,90 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 6,97 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,07 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 3 H) 7,42 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,86 (d, $J=16,83$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,96 (d, $J=2,74$ Hz, 3 H) 8,43 (d, $J=9,00$ Hz, 2 H)

Compuesto 90: (E)-4-((4-(4-(1H-tetrazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



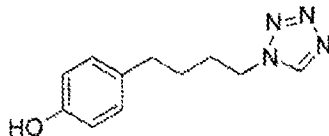
Etapa 1: 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-1H-tetrazol



Se disolvió 1H-tetrazol (987 mg, 14,09 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (499 mg, 12,46 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a una solución de metanosulfonato de 4-(4-metoxifenil)butilo (700 mg, 2,71 mmol) en DMF (3,00 ml) y THF (3,00 ml) en un tubo de microondas que se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (20 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó usando una columna ISCO (DCM a AcOEt al 40 % en DCM) para dar 0,17 g del compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,63 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 1,88 - 2,06 (m, 2 H) 2,61 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,41 (t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 6,76 - 6,89 (m, 2 H) 7,05 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 8,51 (s, 1 H) y el regioisómero, 2-(4-(4-metoxifenil)butil)-2H-tetrazol.

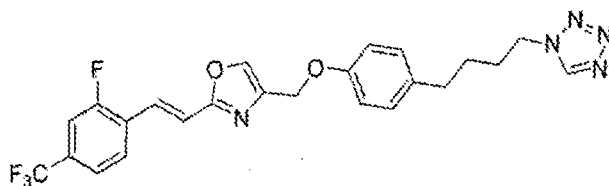
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 1,95 - 2,15 (m, 2 H) 2,60 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,65 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,73 - 6,89 (m, 2 H) 7,06 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 8,49 (s, 1 H)

Etapa 2: 4-(4-(1H-tetrazol-1-il)butil)fenol



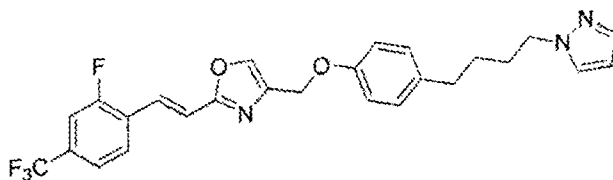
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 4 con el intermedio anterior. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 - 1,66 (m, 2 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 2,54 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 4,36 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,71 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 6,92 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H)

Etapa 3: (E)-4-((4-(4-(1H-tetrazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

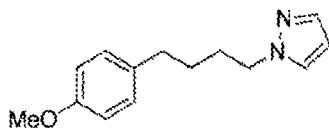


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 5 con el intermedio anterior. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 1,73 - 1,92 (m, 2 H) 2,50 - 2,55 (m, 2 H) 4,45 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,93 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,08 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=8,02 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H)

Compuesto 91: (E)-4-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

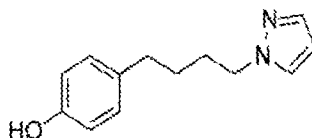


Etapa 1: 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-1H-pirazol



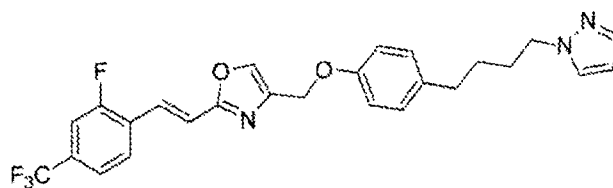
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 1, con 1H-pirazol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,60 (br. s., 2 H) 1,81 - 1,97 (m, 2 H) 2,57 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,13 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,22 (t, J=1,96 Hz, 1 H) 6,81 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,06 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=1,57 Hz, 1 H)

Etapa 2: 4-(4-(1H-pirazol-1-il)butil)fenol



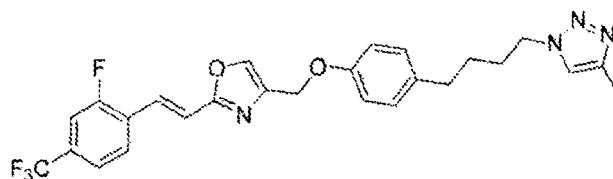
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 2 con el intermedio anterior. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,41 - 1,61 (m, 2 H) 1,73 - 1,92 (m, 2 H) 2,51 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,14 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,25 (t, J=1,96 Hz, 1 H) 6,61 - 6,70 (m, 2 H) 6,95 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,35 Hz, 1 H)

Etapa 3: (E)-4-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

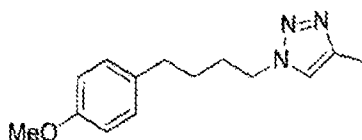


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 3 con el intermedio anterior. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59 - 1,65 (m, 2 H) 1,81 - 1,98 (m, 2 H) 2,58 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 4,13 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,16 - 6,32 (m, 1 H) 6,90 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,07 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=10,56 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H)

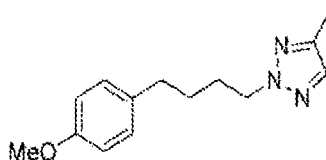
Compuesto 92: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol



Etapa 1: 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol

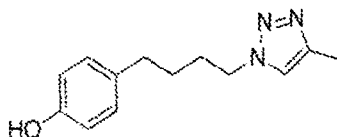


En un tubo de microondas, se disolvió 4-metil-1H-1,2,3-triazol (473 mg, 5,69 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (341 mg, 8,54 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de metanosulfonato de 4-(4-metoxifenil)butilo (490 mg, 1,897 mmol) en DMF (2,00 ml) y THF (1,0 ml) y se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (20 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó usando una columna ISCO (DCM a 40 % de EA en DCM) para dar dos isómeros. El compuesto del título (0,13 g), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57 - 1,64 (m, 2 H) 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,29 (s, 2 H) 2,57 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,35 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,76 - 6,86 (m, 2 H) 7,06 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,31 (s, 1 H) y



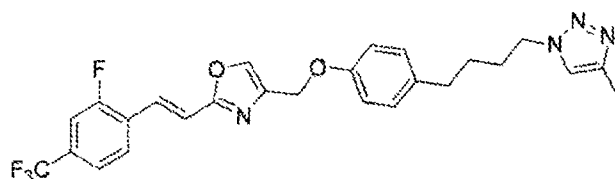
2-(4-(4-metoxifenil)butil)-4-metil-2H-1,2,3-triazol (0,18 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,60 - 1,68 (m, 2 H) 1,80 - 1,97 (m, 2 H) 2,26 (s, 1 H) 2,33 (s, 2 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,16 - 4,36 (m, 2 H) 6,82 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,32 (m, 1H)

Etapa 2: 4-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol



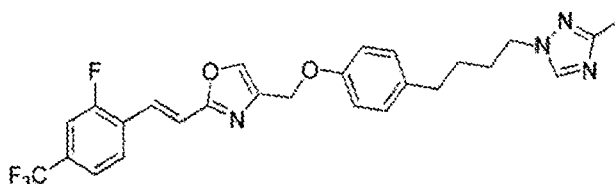
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 2, con 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 1,78 - 1,97 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,51 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,34 (t, J=7,04 Hz, 2H) 6,62 - 6,71 (m, 2 H) 6,94 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H)

Etapa 3: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

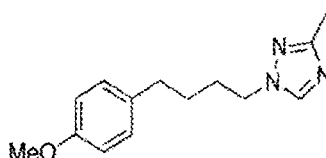


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 3 con el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,63 - 1,68 (m, 2 H) 1,81 - 1,97 (m, 2 H) 2,26 (s, 1 H) 2,33 (s, 2 H) 2,59 (td, $J=7,43, 2,74$ Hz, 2 H) 4,18 - 4,38 (m, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,91 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,09 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,37 (d, $J=10,56$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H)

Compuesto 93: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

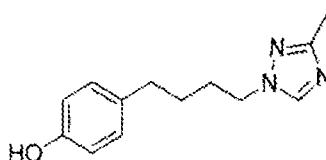


Etapla 1: 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol



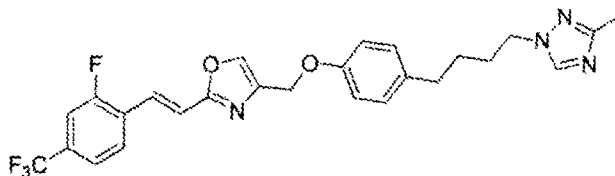
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 1, con 3-metil-1H-1,2,4-triazol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,76 - 1,96 (m, 2 H) 2,40 (d, $J=10,56$ Hz, 2 H) 2,58 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,05 (q, $J=7,17$ Hz, 2 H) 6,82 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,06 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H)

Etapla 2: 4-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenol



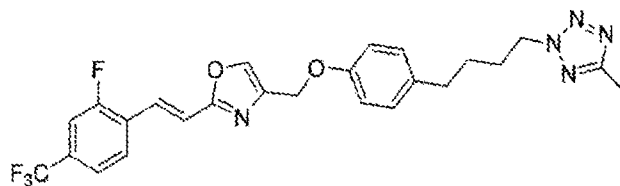
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 2 con el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ ppm 1,45 - 1,64 (m, 2 H) 1,82 (dd, $J=15,06, 7,24$ Hz, 2 H) 2,32 (s, 2 H) 2,41 (s, 1 H) 2,53 (td, $J=7,53, 3,33$ Hz, 2 H) 4,12 (td, $J=6,95, 4,11$ Hz, 2 H) 6,67 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 6,90 - 7,01 (m, 2 H) 7,77 - 7,79 (m, 1 H)

Etapla 3: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

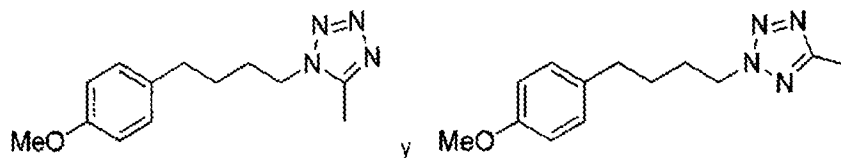


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 3 con el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,59 - 1,67 (m, 2 H) 1,79 - 1,96 (m, 2 H) 2,40 (d, $J=11,35$ Hz, 3 H) 2,59 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,06 (q, $J=7,43$ Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,91 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,07 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,13 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=10,56$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H)

Compuesto 94: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

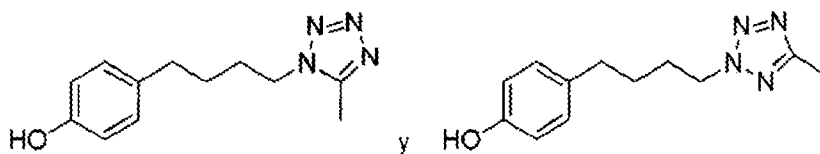


Etapa 1: 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-5-metil-1H-tetrazol y 2-(4-(4-metoxifenil)butil)-5-metil-2H-tetrazol



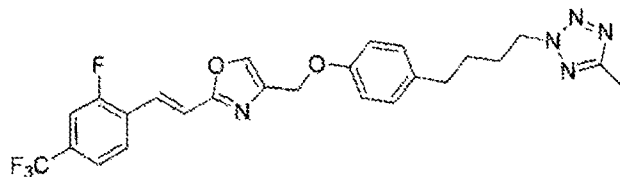
En un tubo de microondas, se disolvió 5-metil-1H-tetrazol (797 mg, 9,48 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C, se añadió NaH al 60 % (341 mg, 8,54 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de metanosulfonato de 4-(4-metoxifenil)butilo (490 mg, 1,897 mmol) en DMF (2,00 ml) y THF (1,0 ml) y se calentó a 6 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (20 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó usando una columna ISCO (DCM a 40 % de EA en DCM) para dar una mezcla de 2-(4-(4-metoxifenil)butil)-5-metil-2H-tetrazol y 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-5-metil-1H-tetrazol (0,34 g), LRMS + H⁺=247,2

Etapa 2: 4-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)butil)fenol y 4-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)butil)fenol



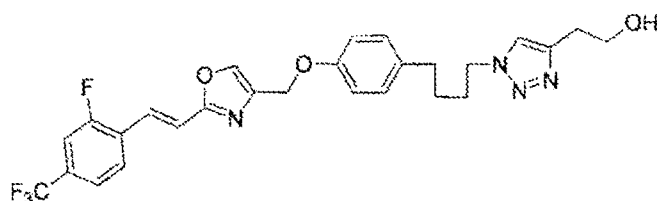
En un matraz de 25 ml se añadió una mezcla de 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-5-metil-1H-tetrazol y 2-(4-(4-metoxifenil)butil)-5-metil-2H-tetrazol (0,340 g, 1,380 mmol) en bromuro de hidrógeno al 48 % en agua (0,937 ml, 8,28 mmol) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EA (20 ml) y THF (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y agua (10 ml). Se secó y se concentró hasta sequedad para dar una mezcla de 4-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)butil)fenol y 4-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)butil)fenol (0,32 g). LRMS + H⁺:233,1

Etapa 3: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol



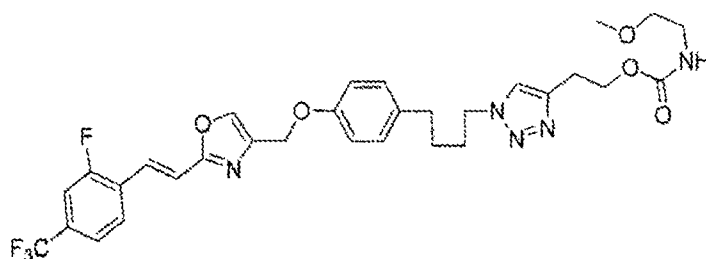
En un vial de 8 ml se añadió la mezcla de (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol y (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol (40 mg, 0,131 mmol), K₂CO₃ (19,90 mg, 0,144 mmol) en DMF (300 µl) para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6 h y después se enfrió a 20 °C. Se añadieron metanol (220 µl) y agua (360 µl). El sólido se recogió y se lavó con agua (3 x 0,5 ml). El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (MeOH-agua, HCO₂H al 5 %; 35 %-100 %) para dar 20 mg del compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59 - 1,68 (m, 2 H) 2,01 (quin, J=7,43 Hz, 2 H) 2,47 - 2,54 (m, 3 H) 2,55 - 2,66 (m, 2 H) 4,55 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,85 - 6,97 (m, 2 H) 7,05 - 7,10 (m, 2 H) 7,13 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=10,56 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H).

Compuesto 95: (E)-2-(1-(4-(4-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol



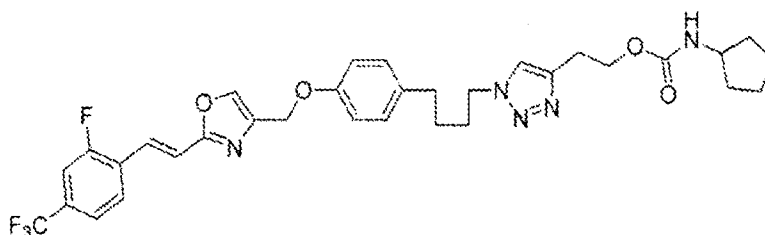
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 8 con but-3-in-1-ol y (E)-4-((4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (quin, J=7,60 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,74 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 3,56 - 3,65 (m, 2 H) 4,31 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,66 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 531,0.

Compuesto 96: (2-metoxietil)carbamato de (E)-2-(1-(4-(4-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo



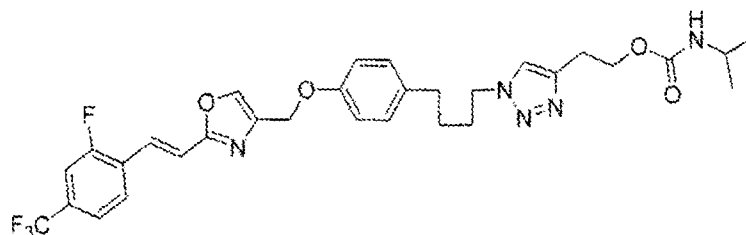
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 69 con el compuesto 95 y 1-isocianato-2-metoxietano. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,49 (quin, J=7,20 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,24 Hz, 2 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 3,07 - 3,14 (m, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 4,15 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 4,32 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,15 (t, J=5,48 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Compuesto 97: ciclopentilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo



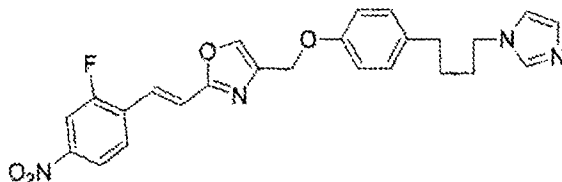
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 69 con el compuesto 95 e isocianatociclopentano. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 - 1,63 (m, 8 H) 1,68 - 1,84 (m, 4 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 4,15 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 4,32 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,02 - 7,15 (m, 3 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Compuesto 98: isopropilcarbamato de (E)-2-(1-(4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo

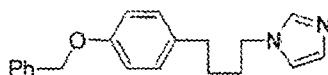


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 69 con el compuesto 95 y 2-isocianatopropano. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,26 Hz, 6 H) 1,49 (quin, J=7,40 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,40 Hz, 1 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 3,51 - 3,64 (m, 1 H) 4,15 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 4,32 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,94 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,10 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=10,56 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Compuesto 99: (E)-4-((4-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol

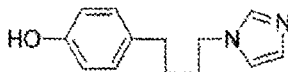


Etapla 1: 1-(4-(4-(benciloxi)fenil)butil)-1H-imidazol



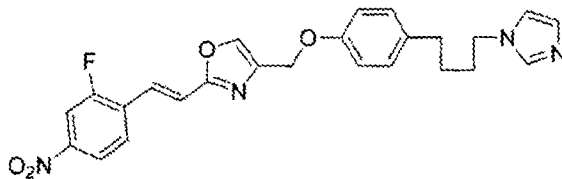
Se añadió NaH al 60 % (0,074 g, 1,843 mmol) a una solución de imidazol (0,125 g, 1,843 mmol) en DMF (2,5 ml) a 0 °C y se agitó 30 min a 0 °C. Después, se añadió lentamente 1-(benciloxi)-4-(4-yodobutil) benceno (véase el método descrito en el documento WO 01/77107A1) (0,54 g, 1,474 mmol) en DMF (2,5 ml). Se llevó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con una solución de NH₄Cl y se extrajo 3 veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,45 g del compuesto del título en crudo. LRMS + H⁺: 307,0.

Etapla 2: 4-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)fenol



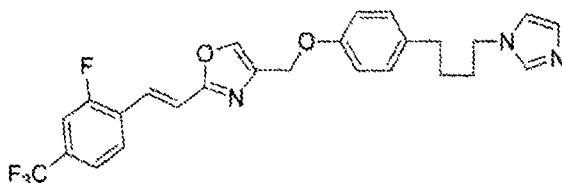
Una mezcla de 1-(4-(4-(benciloxi)fenil)butil)-1H-imidazol (0,45 g, 1,47 mmol) y Pd al 10 % (0,67 g) en MeOH-EA (7,2 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,31 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,67 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,45 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,95 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,64 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 6,86 (s, 1 H) 6,94 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H).

Etapla 3: (E)-4-((4-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol



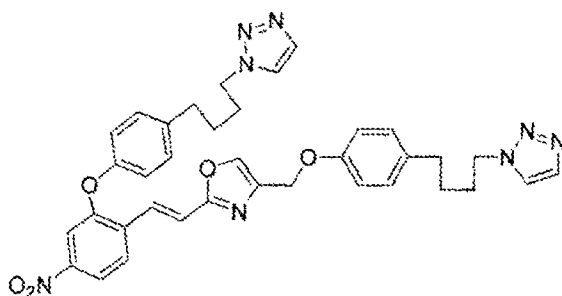
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 5, con (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 (quin, J=7,40 Hz, 2 H) 1,81 (quin, J=7,43 Hz, 2 H) 2,55 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,20 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,95 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,12 (dd, J=8,61, 2,35 Hz, 1 H) 8,18 - 8,27 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H).

Compuesto 100: (E)-4-((4-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



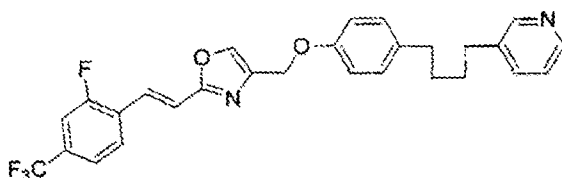
Este compuesto se preparó como una sal de TFA a partir de la HPLC preparativa (agua-MeOH, ácido trifluoroacético al 5 %; 35-100 %) de modo similar al compuesto 99 con (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,78 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,44 - 2,49 (m, 2 H) 4,21 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 5,42 (s, 2 H) 6,59 - 6,68 (m, 2 H) 6,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 3H) 8,14 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,14 (br. s., 1 H) 9,27 (s, 1 H).

Compuesto 101: (E)-2-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)-4-nitroestiril)oxazol-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

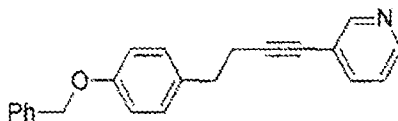


Se añadió NaH al 60 % (0,017 g, 0,421 mmol) a una solución a 0 °C de 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol (0,080 g, 0,39 mmol) en DMF (0,876 ml). Se llevó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se devolvió a 0 °C. Se añadió (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol (0,104 g, 0,368 mmol) en DMF (0,876 ml) a la solución y se llevó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió rápidamente con una solución de NH₄Cl y se extrajo 2 veces con EA. La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH; 0-10 %) para dar 0,038 g del producto de biadición. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 - 1,61 (m, 4 H) 1,67 - 1,90 (m, 4 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,64 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,32 - 4,45 (m, 4 H) 4,97 (s, 2 H) 6,93 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (t, J=8,22 Hz, 4 H) 7,29 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,70 (d, J=3,91 Hz, 2 H) 7,78 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,61, 2,35 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=7,04 Hz, 2 H) 8,21 - 8,29 (m, 2 H).

Compuesto 102: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

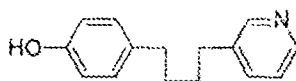


Etapas 1: 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)but-1-in-1-il)piridina



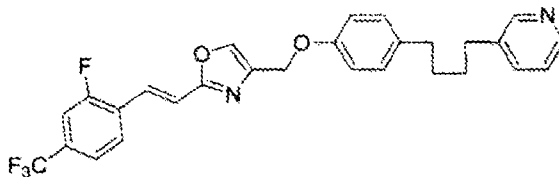
A una mezcla desgasificada de 3-yodopiridina (0,109 g, 0,533 mmol) y 1-(benciloxi)-4-(but-3-in-1-il) benceno (J. Org. Chem. 2017, 82, 7070 (0,120 g, 0,508 mmol) en trietilamina (2,83 ml, 20,31 mmol) se añadió yoduro de cobre (I) (2,90 mg, 0,015 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (10,69 mg, 0,015 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. Después se enfrió, se diluyó con EA, se filtró, se absorbió en SiO₂ y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-50 %) dieron 0,117 g del compuesto del título.

Etapas 2: 4-(4-(piridin-3-il)butil)fenol



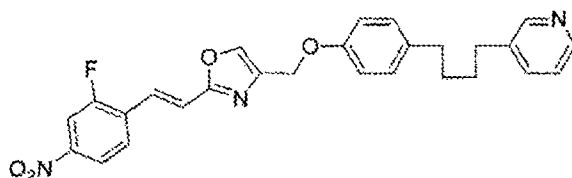
Una mezcla de 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)but-1-in-1-il)piridina (0,117 g, 0,37 mmol) y Pd al 10 % (0,023 g) en MeOH-EA (2,5 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró y el disolvente se retiró para dar 0,070 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,58 - 1,71 (m, 4 H) 2,56 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 2,67 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,58 (s, 1 H) 6,74 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,02 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H).

Etapas 3: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol



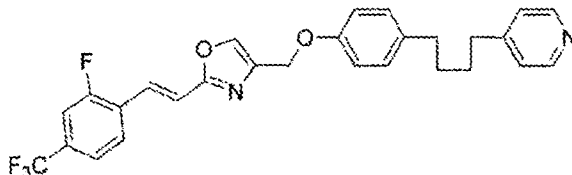
5 Se añadió NaH (8,01 mg, 0,200 mmol) a 4-(4-(piridin-3-il)butil)fenol (0,035 g, 0,154 mmol) en DMF (0,513 ml), seguido de (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,052 g, 0,169 mmol) y se dejó agitar durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con una solución de NH₄Cl y se extrajo 2 veces con EA. La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 15-100 %) para dar 0,036 g del compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,60 (m, 4 H) 2,52 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 2,59 (t, J=7,00 Hz, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 6,92 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,08 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,27 (dd, J=7,83, 4,70 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 7,63 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=10,56 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=7,43 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,36 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H).

Compuesto 103: (E)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)-4-((4-(4-(piridin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

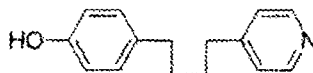


20 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 102 con (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-nitroestiril)oxazol y 4-(4-(piridin-3-il)butil)fenol. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,61 (m, 4 H) 2,53 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 2,59 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,92 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,27 (dd, J=7,83, 4,70 Hz, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 8,10 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 8,16 - 8,24 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,34 - 8,43 (m, 2 H).

Compuesto 104: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-4-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

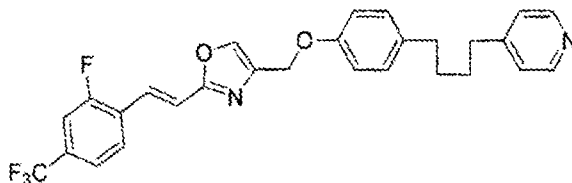


Etapas 1: 4-(4-(piridin-4-il)butil)fenol



30 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 102, etapas 1 y 2, partiendo de 4-yodopiridina. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,58 - 1,71 (m, 4 H) 2,56 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 2,67 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,58 (s, 1 H) 6,74 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,02 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H).

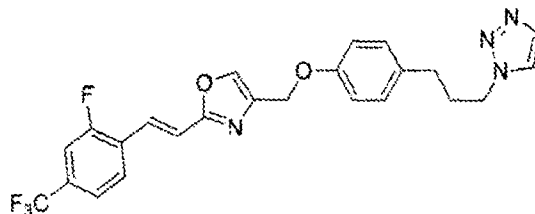
Etapas 2: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-4-il)butil)fenoxi)metil)oxazol



40 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 102, etapa 3, con (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol y 4-(4-(piridin-4-il)butil)fenol. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,61 (m, 4 H) 2,52 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 2,59 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,92 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,08 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,18

(d, J=5,48 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=10,56 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,41 (d, J=5,48 Hz, 2 H).

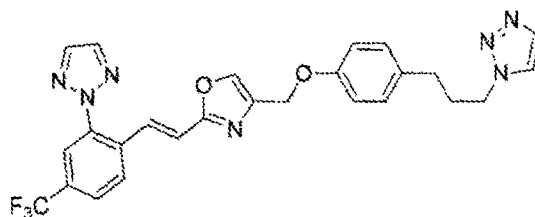
Compuesto 105: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 50 con (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (agua-MeOH, ácido trifluoroacético al 5 %; 40-100 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59 - 1,67 (m, 2 H) 1,94 (dt, J=14,98, 7,33 Hz, 2 H) 2,61 (t, J=7,57 Hz, 2 H) 3,06 - 3,15 (m, 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 4,40 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 4,95 (d, J=0,95 Hz, 2 H) 6,86 - 6,92 (m, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H). LRMS + H⁺: 473,3.

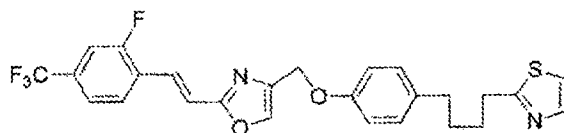
Compuesto 106: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenoxi)metil)-2-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

Al preparar el compuesto 105, también se aisló un segundo aducto, el compuesto 106:

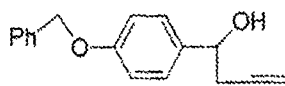


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,19 - 2,31 (m, 2 H) 2,62 (t, J=7,57 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,09 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,94 (m, J=8,51 Hz, 2 H) 6,99 (d, J=15,76 Hz, 1 H) 7,11 (m, J=8,51 Hz, 2 H) 7,53 (br. s., 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,85 (d, J=16,08 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,93 - 7,99 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H).

Compuesto 107: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(tiazol-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

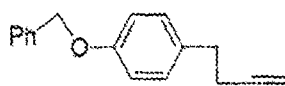


Etapla 1: 1-(4-(benciloxi)fenil)but-3-in-1-ol



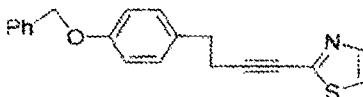
Al 4-(benciloxi)benzaldehído (4,0 g, 18,85 mmol) en THF (37,7 ml) se añadió 3-bromoprop-1-ino (3,16 ml, 28,3 mmol) y después zinc activado (3,70 g, 56,5 mmol) y la suspensión se agitó durante 24 h. Después se diluyó con una solución de NH₄Cl, se filtró y el sólido se lavó con EA. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (hexano-EA; 0-40 %) dieron 4,8 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,07 (t, J=2,74 Hz, 1 H) 2,27 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 2,57 - 2,67 (m, 2 H) 4,84 (td, J=6,36, 3,33 Hz, 1H) 5,07 (s, 2 H) 6,87 - 7,00 (m, 2 H) 7,29 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 - 7,45 (m, 4 H).

Etapla 2: 1-(benciloxi)-4-(but-3-in-1-il) benceno



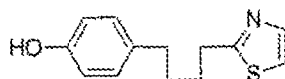
A una solución a 0 °C de trietilsilano (6,08 ml, 38,0 mmol) y 1-(4-(benciloxi)fenil)but-3-in-1-ol (4,8 g, 19,02 mmol) en DCM (190 ml) se añadió BF₃·OEt₂ (4,82 ml, 38,0 mmol) y se agitó durante 2 h 30. Se diluyó con DCM y se inactivó con una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (hexano-EA; 0-50 %) dieron 3,14 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,98 (t, J=2,54 Hz, 1H) 2,46 (td, J=7,53, 2,54 Hz, 2 H) 2,80 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,87 -6,96 (m, 2 H) 7,13 - 7,18 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 7,42 - 7,48 (m, 2 H)

Etapas 3: 2-(4-(4-(benciloxi)fenil)but-1-in-1-il) tiazol



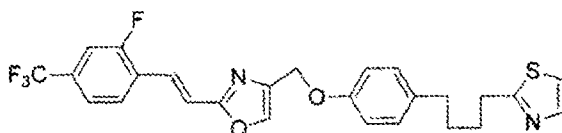
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 102, etapa 1, con el alquino y el 2-bromotiazol anteriores. LRMS + H⁺: 320,0.

Etapas 4: 4-(4-(tiazol-2-il)butil)fenol



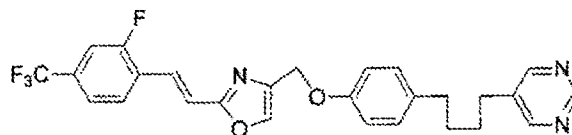
El alquino anterior se hidrogenó con Pd/C en MeOH-EA a 1 atmósfera y, a continuación, el residuo se desprotegió mediante la adición de 2,8 equivalentes de BCl₃ (1,0 M) a una solución a -78 °C del residuo (0,05 M) en DCM que contenía 5,0 equivalentes de pentametilbenceno durante 1 h. La mezcla se enfrió bruscamente con una solución de NaHCO₃ y se llevó a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM y se combinó. Después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (hexano-EA; 0-70 %) para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 - 1,72 (m, 2 H) 1,83 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 2,58 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,05 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 5,41 (br. s., 1 H) 6,65 - 6,77 (m, 2 H) 7,01 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=3,13 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=3,52 Hz, 1H).

Etapas 5: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(tiazol-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

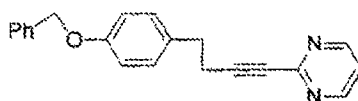


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 102, etapa 3, con el fenol anterior y el oxazol correspondiente. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (m, J=7,04 Hz, 2 H) 1,64 - 1,74 (m, 2 H) 2,53 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,92 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=16,80 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,80 Hz, 1 H) 7,62 (br. d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=3,13 Hz, 1 H) 7,76 (br. d, J=11,00 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H). LRMS + H⁺ = 503,1.

Compuesto 108: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(pirimidin-5-il)butil)fenoxi)metil)oxazol



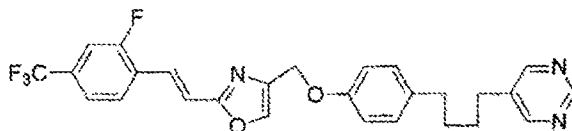
Etapas 1: 2-(4-(4-(benciloxi)fenil) but-1-in-1-il)pirimidina



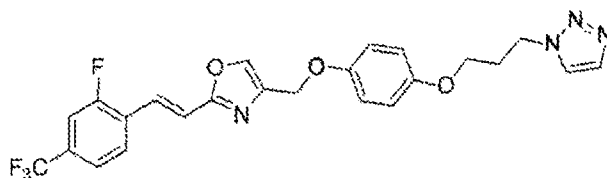
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 107, etapa 3, con 2-bromopirimidina. LRMS + H⁺ = 315,0.

Etapas 2: 4-(4-(pirimidin-5-il)butil)fenol

5 Etapa 3: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(pirimidin-5-il)butil)fenoksi)metil)oxazol



15 Compuesto 109: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

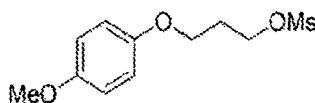


20

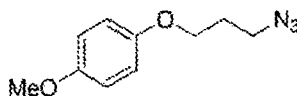


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 1 partiendo de 3-(4-metoxifenoxi)propan-1-ol (1,045 g, 5,73 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,20 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,04 (t, J=5,87 Hz, 2 H) 4,44 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 6,83 (s, 4 H).

25



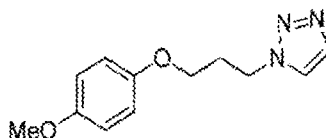
Se añadió azida sódica (0,225 g, 3,46 mmol) a metanosulfonato de 3-(4-metoxifenoxi)propilo (0,6 g, 2,305 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h, después se enfrió a 20 °C y se inactivó con agua (3 ml). La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (0,46 g, 96 %) en forma de un aceite. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 2,03 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,51 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,00 (t, J=5,87 Hz, 2 H) 6,84 (s, 3 H).



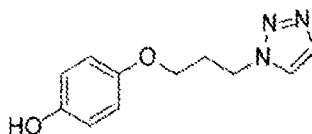
40

Una mezcla de 1-(3-azidopropoxi)-4-metoxibenceno (0,3 g, 1,45 mmol) y acetato de vinilo (3,96 ml, 43,4 mmol) en un tubo de microondas se calentó a 120 °C durante 21 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM a 40 % de AcOEt en DCM) para dar el compuesto del título (0,27 g, rendimiento del 80 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,38 (quin, J=6,26 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 3,89 (t, J=5,87 Hz, 2 H) 4,62 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 6,76-6,88 (m, 3 H) 7,54 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H).

45

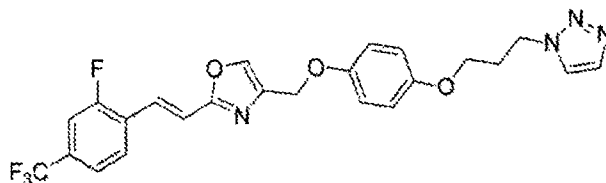


Etapa 4: 4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenol



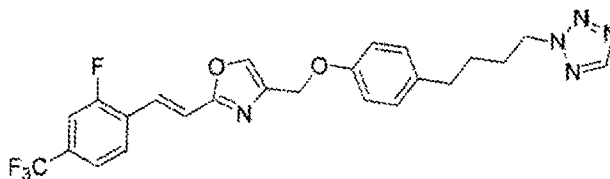
5 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,32 (t, J=5,87 Hz, 2 H) 3,83 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 4,58 (t, J = 6,85 Hz, 2 H) 6,71 (d, J=1,57 Hz, 4 H) 7,55 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H).

10 Etapa 5: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

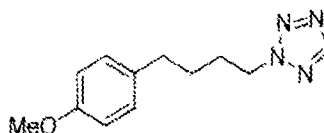


15 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 5. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,39 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 3,90 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 4,62 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 6,76 - 6,86 (m, 2 H) 6,88 - 6,99 (m, 2 H) 7,13 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,33 - 7,48 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,59 - 7,72 (m, 3 H). LRMS + H⁺ = 489,1.

Compuesto 110: (E)-4-((4-(4-(2H-tetrazol-2-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

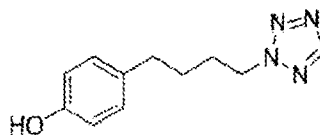


20 Etapa 1: 2-(4-(4-metoxifenil)butil)-2H-tetrazol



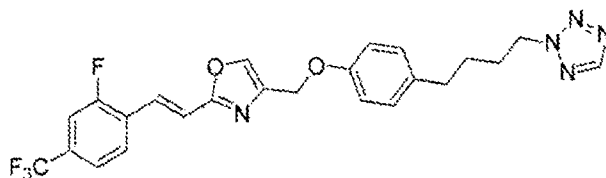
25 Este compuesto se aisló como un regioisómero en la preparación del compuesto 90. LRMS + H⁺ = 233,1.

Etapa 2: 4-(4-(2H-tetrazol-2-il)butil)fenol



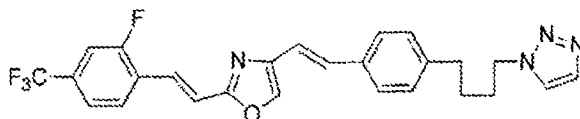
30 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,58 - 1,68 (m, 2 H) 1,92 - 2,11 (m, 2 H) 2,56 - 2,63 (m, 2 H) 4,78 (s, 0 H) 4,65 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,69 - 6,80 (m, 2 H) 7,01 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 8,49 (s, 1 H).

35 Etapa 3: (E)-4-((4-(4-(2H-tetrazol-2-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

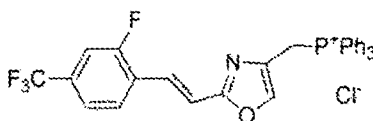


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 5. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,63 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 1,95 - 2,15 (m, 2 H) 2,61 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 4,65 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,91 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,03 - 7,19 (m, 3 H) 7,33 - 7,49 (m, 2 H) 7,57 - 7,76 (m, 3 H) 8,49 (s, 1 H). HRMS + H⁺: 488,1747.

Compuesto 111: 4-((E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)estiril)-2-((E)-2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

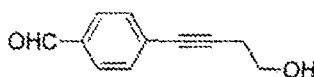


Etapla 1: Cloruro de (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil) trifenilfosfonio



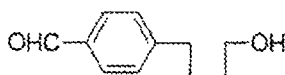
Una mezcla de trifenilfosfina (0,113 g, 0,429 mmol) y (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,125 g, 0,409 mmol) en ACN (4,09 ml) se calentó a 95 °C durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en EA y el disolvente se retiró de nuevo. Se obtuvo un sólido y se agitó en éter etílico con un 2-3 % de EA. El sólido se filtró y se secó a alto vacío para dar 0,092 g del compuesto del título. LRMS + H⁺: 532,2.

Etapla 2: 4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)benzaldehído



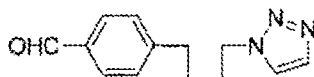
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 102, etapa 1, con 4-bromobenzaldehído.

Etapla 3: 4-(4-hidroxibutil)benzaldehído



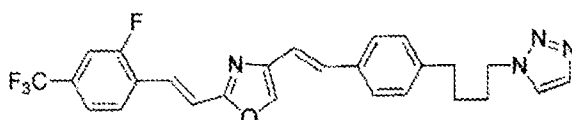
Una mezcla del aldehído anterior (0,400 g, 2,3 mmol) y Pd/C (0,040 g) en EA (23 ml) se hidrogenó hasta su finalización. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx-EA; 0-60 %) dieron 0,147 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59 - 1,66 (m, 2 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 2,73 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,68 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 7,35 (m, J=7,83 Hz, 2 H) 7,80 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 9,97 (s, 1 H).

Etapla 4: 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)benzaldehído



Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 109, etapas 1, 2 y 3 a partir del alcohol anterior y se usó directamente para la siguiente etapa.

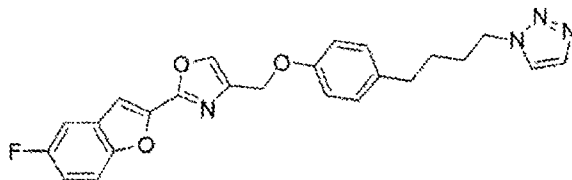
Etapla 5: 4-((E)-4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)estiril)-2-((E)-2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



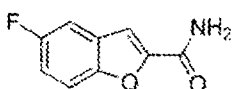
A una solución de cloruro de (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metil) trifenilfosfonio (0,092 g, 0,161 mmol) y 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)benzaldehído (0,037 g, 0,161 mmol) en EtOH (0,538 ml) a temperatura ambiente se añadió t-butoxido de potasio sólido (0,020 g, 0,178 mmol). Déjalo reposar durante 4 horas. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EA. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA, se combinó, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y el disolvente se retiró. Los residuos se absorbieron en SiO₂ y se purificaron en ISCO usando una columna RediSep® (Hexano-EA; 0-100 %) para dar 0,041 g de una mezcla de cis y trans. Se recogieron 6 mg de la mezcla en una solución al 5 % de yodo en tolueno y se calentaron a 100 °C durante la noche. El disolvente

se retiró y el residuo se recogió en EA y el disolvente se retiró de nuevo para dar 4,5 mg del aducto trans. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (quint, $J=7,40$ Hz, 2 H) 1,73 (quint, $J=7,60$ Hz, 2 H) 2,53 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 2,85 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,92 (m, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,08 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,29 (t, $J=4,89$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=16,82$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=10,96$ Hz, 1 H) 8,14 (t, $J=7,63$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=4,70$ Hz, 2 H). LRMS + H^+ = 483,1.

Compuesto 112: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluorobenzofuran-2-il)oxazol

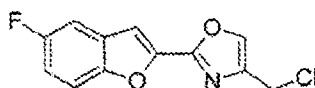


Etapla 1: 5-fluorobenzofuran-2-carboxamida



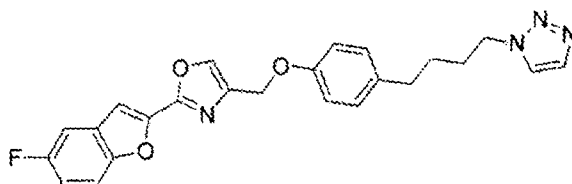
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 76, etapa 4, usando ácido 5-fluorobenzofuran-2-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,14 (br. s., 1H), 7,72 (br. s., 1H), 7,67 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1 H), 7,30 (td, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H).

Etapla 2: 4-(clorometil)-2-(5-fluorobenzofuran-2-il)oxazol



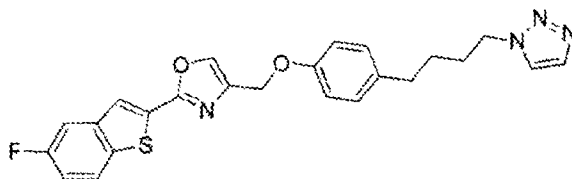
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 61, etapa 3, usando el intermedio anterior. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,33 (td, $J = 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H).

Etapla 3: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluorobenzofuran-2-il)oxazol

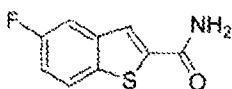


Este compuesto se preparó según el compuesto 1, etapa 5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,32 (td, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,91 - 7,00 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,81 (quin, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,48 (quin, $J = 7,6$ Hz, 2H).

Compuesto 113: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)oxazol

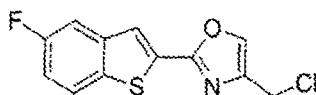


Etapla 1: 5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida



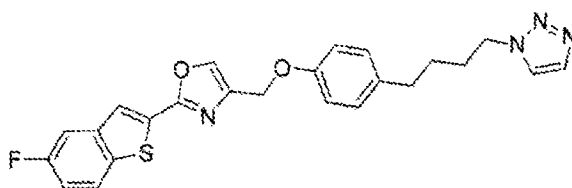
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 76, etapa 4, usando ácido 5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (br. s., 1H), 8,00 - 8,09 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,34 (td, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H).

5 Etapa 2: 4-(clorometil)-2-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)oxazol



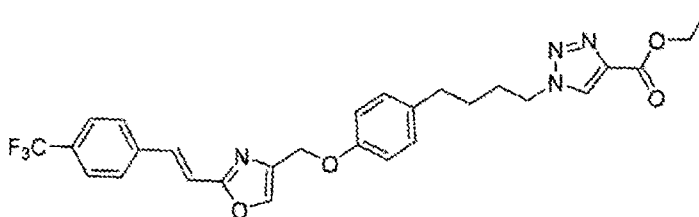
10 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 61, etapa 3, usando el intermedio anterior. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

Etapa 3: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)oxazol



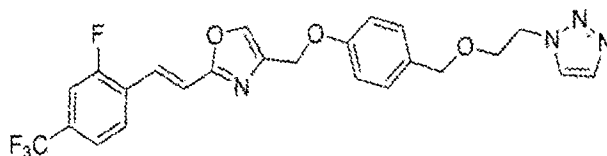
15 Este compuesto se preparó según el compuesto 1, etapa 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,09 - 8,15 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (td, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 - 6,99 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,5 Hz, 2H).

Compuesto 114: (E)-1-(4-(4-((2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato

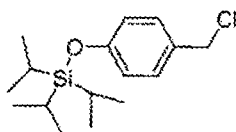


25 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 4 con (E)-4-((4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)estiril)oxazol y propiolato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,47 (quin, J=7,60 Hz, 2 H) 1,84 (quin, J=7,40 Hz, 2 H) 2,51 - 2,57 (m, 2 H) 4,30 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 4,43 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,76 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H). LRMS + H⁺ = 541,1.

Compuesto 115: (E)-4-((4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)metil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4 (trifluorometil)estiril)oxazol



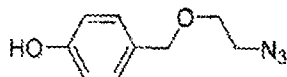
35 Etapa 1: 4-(clorometil)fenoxi)triisopropilsilano



40 A una solución de 4-((triisopropilsilil)oxi)fenil)metanol (1,5 g, 5,35 mmol) en DCM (10,70 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,624 ml, 8,56 mmol) gota a gota a 0 °C. Tras la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó usando una columna ISCO (Hx hasta un 20 % de AcOEt) para dar el compuesto

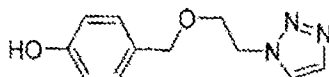
del título (1,3 g, rendimiento del 81 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (d, $J=7,04$ Hz, 18 H) 1,19 -1,30 (m, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,84 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H).

Etapa 2: 4-((2-azidoetoxi)metil)fenol



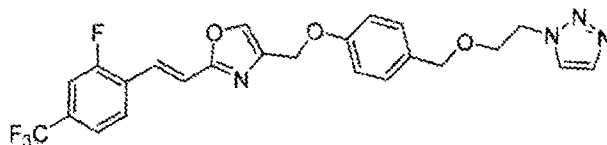
Se añadió hidruro de sodio (0,039 g, 1,606 mmol) a una solución fría de 2-azidoetanol (0,140 g, 1,606 mmol) en DMF (3 ml), seguido de Bu4NI (9,42 mg, 0,067 mmol). Después de 15 min, se añadió 4-(clorometil)fenoxi triisopropilsilano (0,4 g, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con AcOEt (20 ml), se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (DCM/EA; 0-40 %) para dar 0,060 g (23 %) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,39 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H) 3,63 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,89 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H).

Etapa 3: 4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)metil)fenol



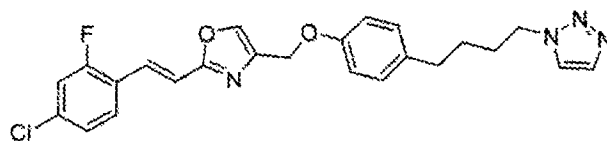
Una mezcla de 4-((2-azidoetoxi)metil)fenol (0,06 g, 0,311 mmol) en acetato de vinilo (0,851 ml, 9,32 mmol) se calentó a 120 °C durante 21 h en un tubo de microondas. La mezcla se concentró a sequedad a alto vacío para dar el 4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etoxi)metil)fenol deseado (64 mg, 0,29 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite incoloro, que era lo suficientemente puro para la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,82 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H) 4,41 (s, 2 H) 4,58 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H) 5,09 (s, 1 H) 6,80 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,11 (m, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,69 (d, $J=4,30$ Hz, 2 H).

Etapa 4: (E)-4-((4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il) etoxi)metil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

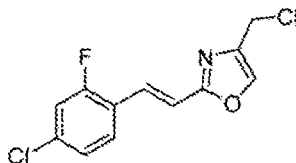


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32 a partir del fenol y (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol anteriores. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,83 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 4,58 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 6,96 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 3 H) 7,38 (d, $J=10,56$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,75 (m, 5 H). LRMS + H^+ = 489,2.

Compuesto 116: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)oxazol

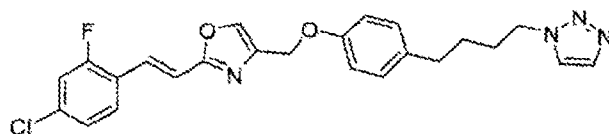


Etapa 1: (E)-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)-4-(clorometil)oxazol



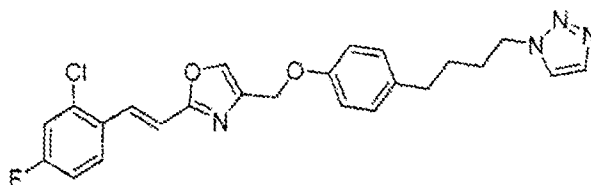
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapas 1 y 2, a partir del correspondiente ácido (E)-3-(4-cloro-2-fluorofenil) acrílico. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,21 (s, 1H), 7,96 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H).

Etapa 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4-cloro-2-fluoroestiril)oxazol

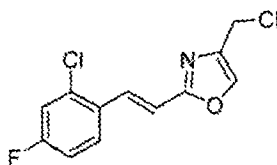


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,5 Hz, 2H). LRMS + H^+ = 453,1.

Compuesto 117: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)phenoxy)methyl)-2-(2-chloro-4-fluorostyryl)oxazol



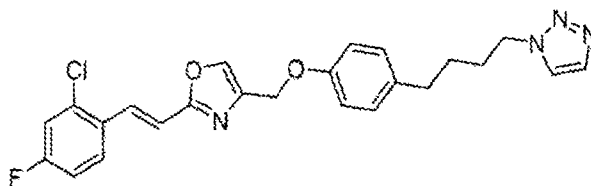
Etapa 1: (E)-2-(2-chloro-4-fluorostyryl)-4-(clorometil)oxazol



(E)-2-(2-chloro-4-fluorostyryl)-4-(clorometil)oxazol

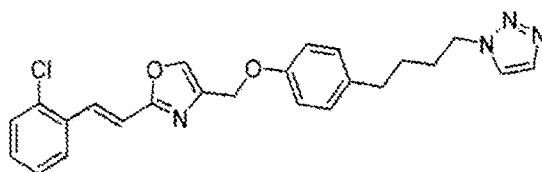
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapas 1 y 2, a partir del correspondiente ácido (E)-3-(2-chloro-4-fluorofenil)acrílico. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,21 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H).

Etapa 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)phenoxy)methyl)-2-(2-chloro-4-fluorostyryl)oxazol

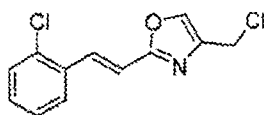


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,22 (s, 1H), 8,04 - 8,13 (m, 2H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,5 Hz, 2H). LRMS + H^+ = 453,1. LRMS + H^+ = 453,1.

Compuesto 118: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyl)phenoxy)methyl)-2-(2-chlorostyryl)oxazol

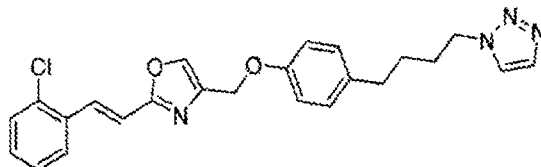


Etapa 1: (E)-4-(clorometil)-2-(2-chlorostyryl)oxazol



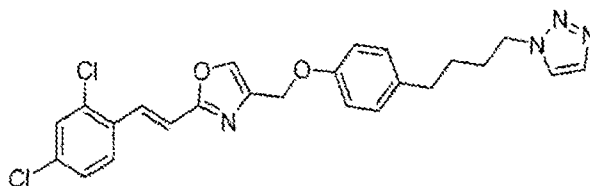
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapas 1 y 2, a partir del correspondiente ácido (E)-3-(2-clorofenil) acrílico. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,21 (s, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,32 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H).

Etapla 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-cloroestiril)oxazol

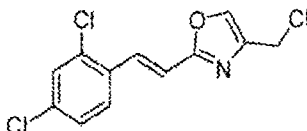


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98- 8,05 (m, 1H), 7,78 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,27 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 - 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H^+ = 435,1.

Compuesto 119: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2,4-dicloroestiril)oxazol

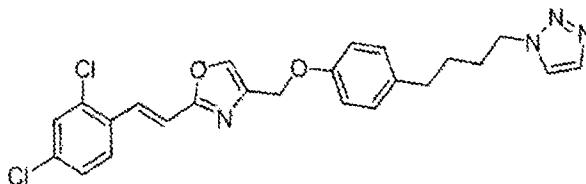


Etapla 1: (E)-4-(clorometil)-2-(2,4-dicloroestiril)oxazol



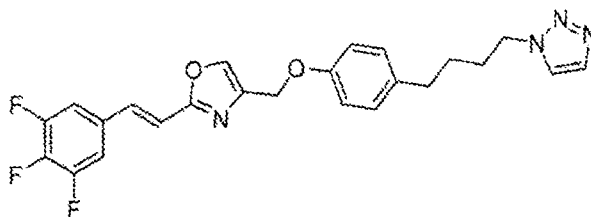
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapas 1 y 2, a partir del correspondiente ácido (E)-3-(2,4-diclorofenil) acrílico. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H).

Etapla 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2,4-dicloroestiril)oxazol

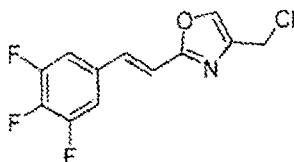


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,80 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H^+ = 469,1.

Compuesto 120: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(3,4,5-trifluoroestiril)oxazol



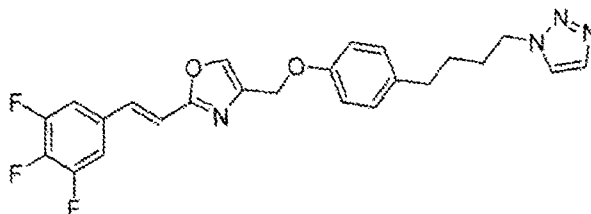
Etapa 1: (E)-4-(clorometil)-2-(3,4,5-trifluorostiril)oxazol



5

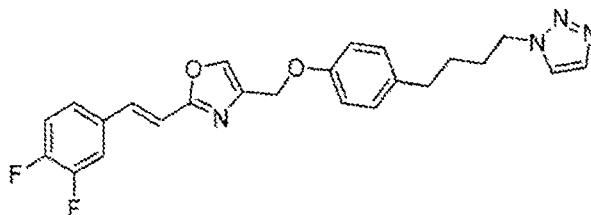
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 58, etapa 1-3, a partir del aldehído correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,48 - 7,63 (m, 3H), 7,36 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,21 (br. s., 1H), 6,64 (d, J = 15,7 Hz, 1H).

10 Etapa 2: (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(3,4,5-trifluorostiril)oxazol



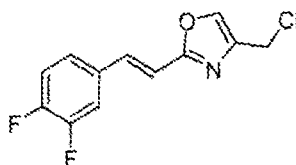
15 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 - 6,98 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 455,2.

20 Compuesto 121: (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(3,4-difluorostiril)oxazol



Etapa 1: (E)-4-(clorometil)-2-(3,4-difluorostiril)oxazol

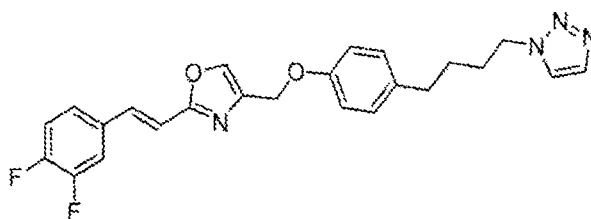
25



Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 58, etapa 1-3, a partir del aldehído correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,18 (s, 1H), 7,93 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,42 - 7,56 (m, 2H), 7,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H).

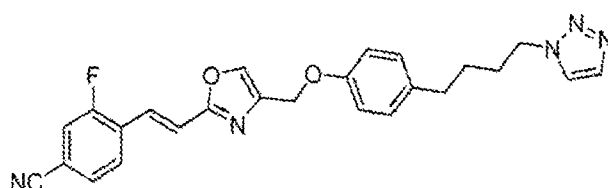
30

Etapa 2: (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(3,4-difluorostiril)oxazol

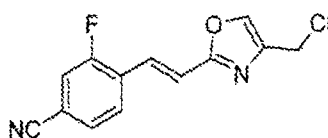


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,41 - 7,55 (m, 2H), 7,22 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,05 - 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 - 6,98 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,42 - 1,54 (m, 2H). LRMS + H⁺ = 437,2.

Compuesto 122: (E)-4-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzonitrilo



Etapla 1: (E)-4-(2-(4-(clorometil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzonitrilo

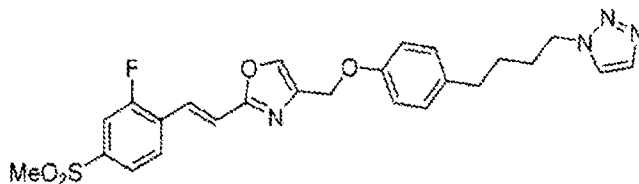


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 58, etapa 1-3, a partir del aldehído correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,25 (s, 1H), 8,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 11,0, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H).

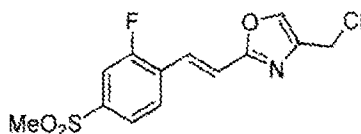
Etapla 2: (E)-4-(2-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzonitrilo

Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,27 (s, 1H), 8,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,72 (m, 1H), 7,57 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,54 (m, 2H). LRMS + H⁺ = 444,2.

Compuesto 123: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)estiril)oxazol

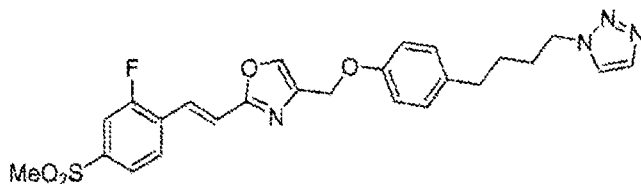


Etapla 1: (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)estiril)oxazol



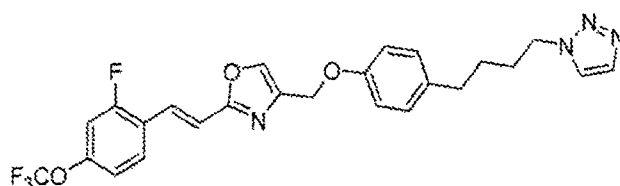
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 58, etapa 1-3, a partir del aldehído correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,26 (s, 1H), 8,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 10,0, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,30 (s, 3H).

Etapa 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)estiril)oxazol

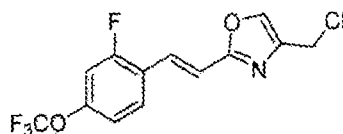


5 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,27 (s, 1H), 8,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,05 - 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 497,2.

10 Compuesto 109: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4 (trifluorometoxi)estiril)oxazol

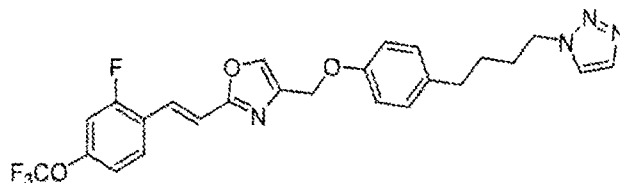


15 Etapa 1: (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol



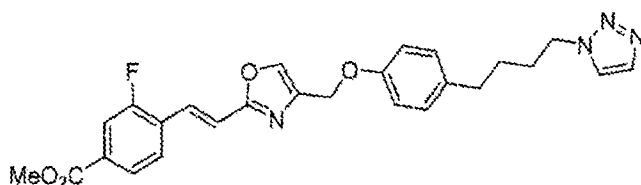
20 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 58, etapa 1-3, a partir del aldehído correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,22 (s, 1H), 8,07 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H).

Etapa 2: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)estiril)oxazol

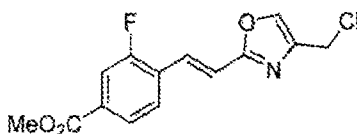


25 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,23 (s, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 2H), 7,23 - 7,35 (m, 2H), 7,05 - 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 - 6,98 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,42 - 1,54 (m, 2H). LRMS + H⁺ = 503,1.

30 Compuesto 125: (E)-4-(2-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzoato de metilo

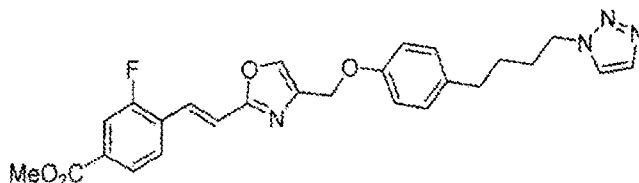


35 Etapa 1: (E)-4-(2-(4-(clorometil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzoato de metilo



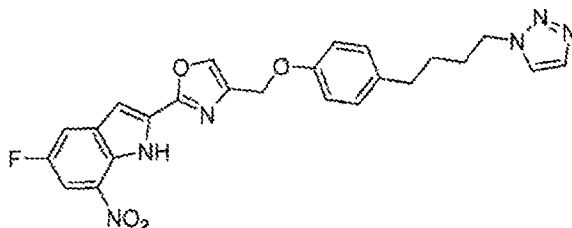
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 58, etapa 1-3, a partir del aldehído correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,24 (s, 1H), 8,08 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,73 - 7,84 (m, 2H), 7,60 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 2: (E)-4-(2-(4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol-2-il)vinil)-3-fluorobenzoato de metilo

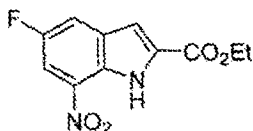


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,26 (s, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 11,2, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 - 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 477,2.

Compuesto 126: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-il)oxazol



Etapa 1: 5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo

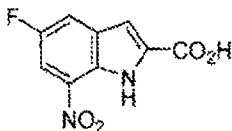


Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (2,320 g, 33,6 mmol) en agua (NaNO₂) (8,69 ml, 482 mmol) durante 20 minutos a 4-fluoro-2-nitroanilina (5 g, 32,0 mmol) en agua (anilina) (11,14 ml, 618 mmol) y HCl concentrado (13,15 ml, 160 mmol). En un recipiente separado que contenía 2-metilacetoacetato de etilo (4,66 ml, 32,0 mmol) en EtOH (33,1 ml, 567 mmol) enfriado a 0-5 °C, se añadió gota a gota KOH al 45 % en peso en agua (8,23 ml, 96 mmol), seguido de agua enfriada con hielo (66,1 ml, 3667 mmol) y se agitó durante 10 minutos. A esta solución se añadió la primera solución gota a gota y se agitó durante la noche. Se formaron una suspensión naranja y grandes trozos negros. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y después con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar 2-(2-(4-fluoro-2-nitrofenil)hidrazono)propanoato de etilo crudo (7,30 g, 27,1 mmol, rendimiento del 85 %).

El compuesto anterior en ácido polifosfórico (41,5 ml, 873 mmol) se calentó a 110 °C durante 1 hora y después se enfrió a 75 °C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a 20 °C y se añadió agua (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. Después se añadió EA (600 ml) y la fase acuosa se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ (300 ml) (no cercano al pH neutro). Se añadió más agua (500 ml) y después NaHCO₃ sólido (aproximadamente 250 g). Se añadieron más agua (500 ml) y EtOAc (500 ml) y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y con salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 3,42 g en forma de un sólido marrón. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold (Hex/EtOAc). El producto crudo se disolvió y se cargó en una precolumna (crudo disuelto en EtOAc). Se necesitó una segunda purificación para producir 5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (585 mg,

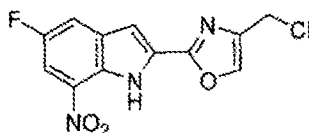
rendimiento del 8,55 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 11,59 (br. s., 1H), 8,18 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapla 2: Ácido 5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico



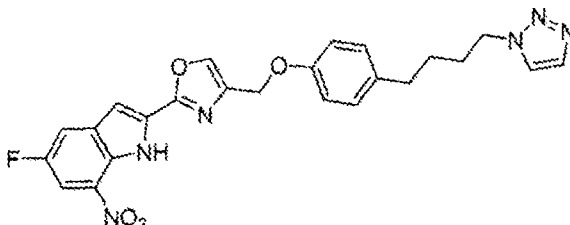
Al 5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0,585 g, 2,320 mmol) en etanol (5,76 ml, 99 mmol) se añadió una solución de hidróxido de potasio (0,390 g, 6,96 mmol) en agua (1,529 ml, 85 mmol). Se agitó a 20 °C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se calentó a 60 °C durante 2 h. Se concentró hasta secarse y el producto crudo se disolvió en agua (30 ml) calentándolo a 60 °C. Se añadió HCl (3,02 ml, 6,03 mmol) y se inició la cristalización. Se enfrió a 20 °C y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y la torta se lavó con agua (2 x 2,5 ml) y se secó a alto vacío hasta un peso constante (500 mg, rendimiento del 96 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 10,80 (br. s., 1H), 8,05 - 8,08 (m, J = 2,3, 2,3, 2,3 Hz, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 7,12 (s, 1H)

Etapla 3: 4-(clorometil)-2-(5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-il)oxazol



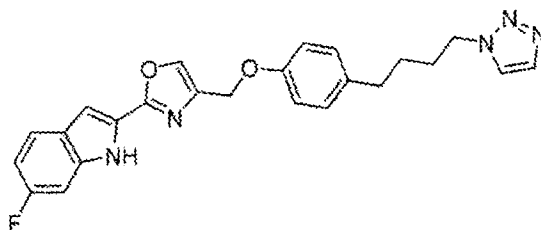
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapas 1 y 2, a partir del ácido carboxílico anterior. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 11,95 (br. s., 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 - 8,13 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,80 (s, 2H).

Etapla 4: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-il)oxazol

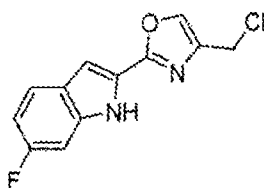


A una suspensión enfriada a 0 °C de NaH al 60 % en peso (6,39 mg, 0,160 mmol) en DMF (565 μl , 7,29 mmol) se añadió 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol (26,2 mg, 0,121 mmol). Se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 minutos y se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió 4-(clorometil)-2-(5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-il)oxazol (35 mg, 0,118 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora y se calentó lentamente a 20 °C durante una noche. Se añadió más NaH al 60 % en peso aproximado hasta su finalización. Después de 42 horas, HPLC. MeOH (565 μl , 13,97 mmol) se añadió seguido de agua (565 μl , 31,4 mmol) y comenzó la cristalización. Tras 3 h de agitación, se recogieron los sólidos y la torta se lavó con MeOH:agua (1:1, 3 x 0,5 ml) y después con hexano (3 x 1 ml). El producto se secó a alto vacío hasta un peso constante. (47 mg, rendimiento del 83 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 11,97 (br. s., 1H), 8,41 (s, 1H), 8,10 - 8,13 (m, 1H), 8,06 (dq, J = 9,0, 2,1 Hz, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08 - 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H^+ = 477,2.

Compuesto 127: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluoro-1H-indol-2-il)oxazol

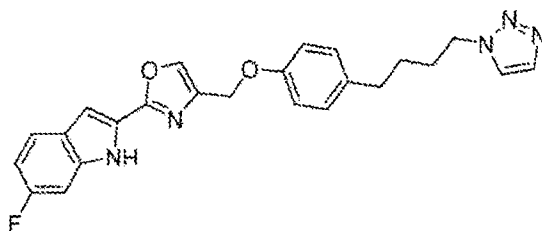


Etapla 1: 4-(clorometil)-2-(6-fluoro-1H-indol-2-il)oxazol



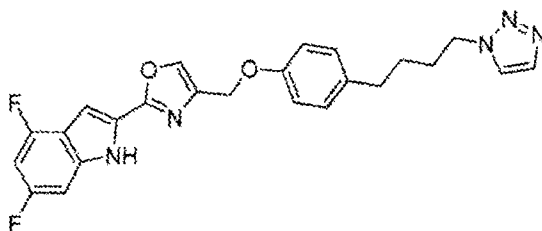
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapas 1 y 2, a partir de 4-(clorometil)-2-(6-fluoro-1H-indol-2-il)oxazol. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12,19 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 4,77 (s, 2H).

Etapla 2: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluoro-1H-indol-2-il)oxazol



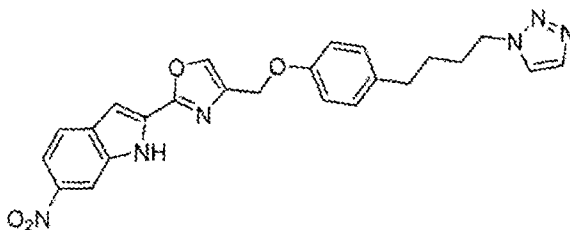
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12,18 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 432,1.

Compuesto 128: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)oxazol



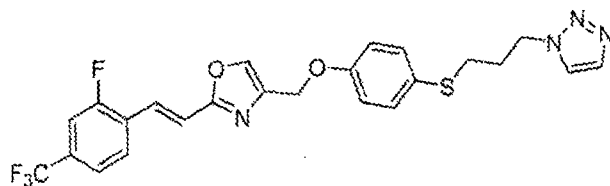
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 127 partiendo del ácido 4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxílico. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12,56 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,99 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 450,1.

Compuesto 129: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-nitro-1H-indol-2-il)oxazol

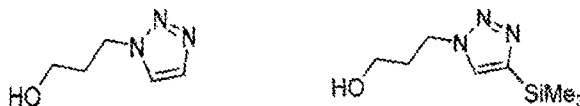


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 127 partiendo del ácido 6-nitro-1H-indol-2-carboxílico. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12,90 (br. s., 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 - 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,93 - 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,5 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 459,1.

Compuesto 109: (E)-4-((4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tio)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

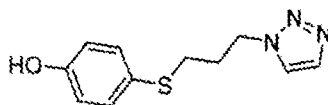


Etapla 1: 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol y 3-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol



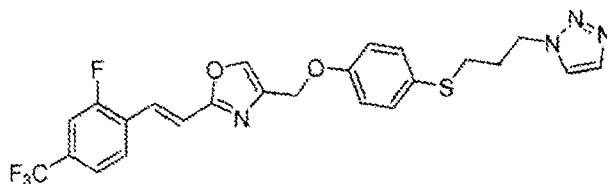
Estos compuestos se prepararon de modo similar al compuesto 2, etapa 1, y se usaron como una mezcla para la siguiente etapa. ^1H NMR (CDCl_3) para el primer compuesto δ 2,00 (br. s., 1 H) 2,14 (quin, $J=6,20$ Hz, 2 H) 3,65 (t, $J=5,87$ Hz, 2 H) 4,56 (t, $J=6,65$ Hz, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) y para el segundo compuesto δ ppm 0,32 (s, 9 H) 2,13 (quint, $J=6,20$, 2 H) 3,65 (t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 4,54 (t, $J=6,65$ Hz, 2 H) 7,54 (s, 1 H).

Etapla 2: 4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tio)fenol



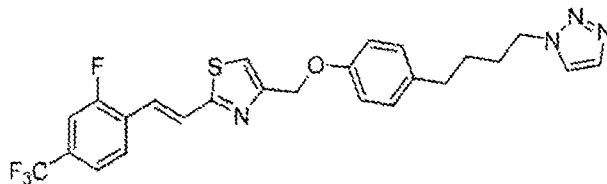
Una mezcla de los alcoholes anteriores se convirtió en el metanosulfonato según un procedimiento similar al descrito para el compuesto 1, etapa 1, y el producto crudo se calentó en DMF a 60°C durante una noche con 4-metoxibencenotiol y carbonato de potasio. Después se diluyó con agua-EA, se separó y la capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró. El producto crudo obtenido se calentó en HBr acuoso (48 %) durante la noche y después se retiró el disolvente. El residuo se diluyó en EA- NaHCO_3 (agua) y el pH se ajustó a casi neutro. La fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx/EA; 20-100 %) dieron el compuesto del título. LRMS + H^+ = 236,1.

Etapla 3: (E)-4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tio)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

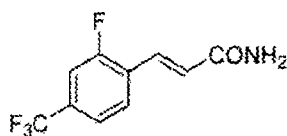


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del fenol anterior y el cloruro correspondiente. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,01 (quint, $J=7,00$, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H) 2,80 (t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 4,46 (t, $J=6,85$ Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,98 - 7,03 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,38 (d, $J=16,82$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,71 (m, 1 H) 7,76 (d, $J=9,78$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 8,14 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LRMS + H^+ = 504,9.

Compuesto 131: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)tiazol

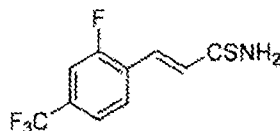


Etapla 1: (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilamida



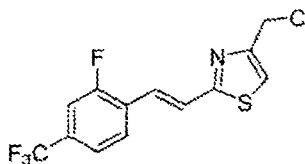
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapa 1, a partir del ácido carboxílico correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6,83 (d, J=16,04 Hz, 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,50 (d, J=16,04 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 2 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H).

Etapa 2: (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-entioamida



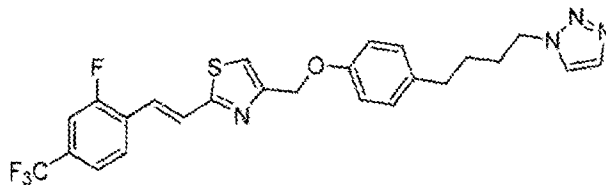
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilamida (0,4 g, 1,716 mmol) en THF (7,80 ml, 95 mmol) para dar una solución incolora. El reactivo de Lawesson (0,416 g, 1,029 mmol) se añadió a la amida anterior (0,4 g, 1,716 mmol) en THF (7,80 ml, 95 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se calentó a reflujo durante 48 h. Se continuó agitando durante 16 horas adicionales a reflujo, después se enfrió a 20 °C y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (7,78 ml, 121 mmol) y se añadió gel de sílice (3 g). Se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep (Hex/EtOAc; 0-100 %) para dar el compuesto del título (245 mg, 0,983 mmol, rendimiento del 57,3 %) en forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9,78 (br. s., 1H), 9,46 (br. s., 1H), 7,92 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H).

Etapa 3: (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)tiazol



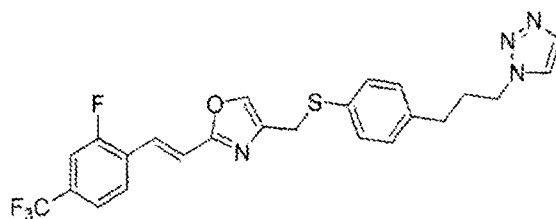
Una mezcla de (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)prop-2-entioamida (100 mg, 0,401 mmol) y 1,3-dicloropropan-2-ona (61,1 mg, 0,481 mmol) en EtOH (820 µl, 14,04 mmol) en un vial sellado se calentó a reflujo (aproximadamente 85 °C) durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep (Hex/EtOAc; 0-50 %) para producir el compuesto del título (69 mg, 0,214 mmol, rendimiento del 53,5 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H).

Etapa 4: (E)-4-(((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)tiazol

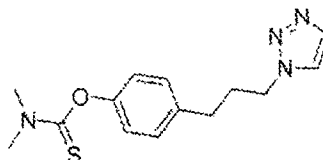


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del cloruro anterior y el fenol correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,08 - 8,17 (m, 2H), 7,69 - 7,80 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 - 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 503,1.

Compuesto 109: (E)-4-(((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenil)tio)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

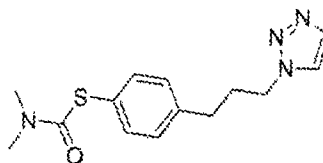


Etapa 1: Dimetilcarbamotioato de O-(4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenil)



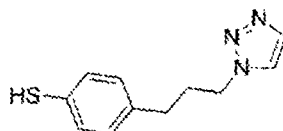
Se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (0,365 g, 2,95 mmol) al 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol (0,3 g, 1,476 mmol) en DMF (5,88 ml, 76 mmol) y se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (18 ml) y se extrajo con Et₂O (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con un 1 % en peso de NaOH (10 ml) y después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep (Hex/EtOAc; 0-100 %) para dar el compuesto del título (236 mg, 0,813 mmol, 55,1 % de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,16 - 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,93 - 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,52 - 2,59 (m, 2H), 2,14 (quin, J = 7,4 Hz, 2H).

Etapa 2: Dimetilcarbamotioato de S-(4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenil)



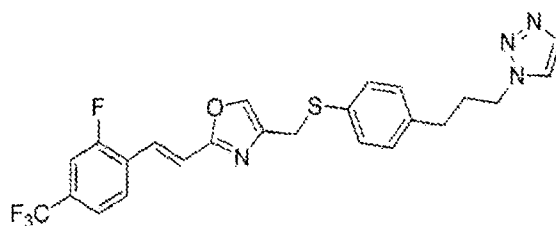
Una solución de dimetilcarbamotioato de O-(4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenil) (230 mg, 0,792 mmol) en éter difenílico (1206 µl, 7,58 mmol) se colocó en el microondas y se calentó a 250 °C durante 10 h. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep (hexano). El producto crudo se disolvió y se cargó en una precolumna (medio, 10 g de SiO₂, crudo disuelto en MeOH). Fracciones recolectadas: ninguna. Esto se hizo para eliminar el PhOPh. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (hex/EtOAc) con el paquete seco preparado anteriormente para dar el compuesto del título (129 mg, rendimiento del 56,1 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,32 - 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 - 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,03 (br. s., 3H), 2,92 (br. s., 3H), 2,55 - 2,62 (m, 2H), 2,14 (quin, J = 7,4 Hz, 2H).

Etapa 3: 4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)bencenotiol



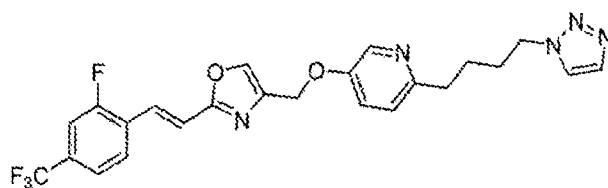
A una solución de dimetilcarbamotioato de S-(4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenil) (130 mg, 0,448 mmol) en THF (578 µl, 7,05 mmol) se añadió una solución de KOH (60,3 mg, 1,074 mmol) en MeOH (230 µl, 5,69 mmol). Esto se agitó durante una noche y, al final de lo cual, la mezcla se vertió en agua (5 ml) y se acidificó con HCl (187 µl, 1,119 mmol). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y después con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep (CH₂Cl₂/MeOH; 0-50 %). El producto crudo se disolvió y se cargó en una precolumna (pequeña, 4 g de SiO₂, crudo disuelto en CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (56 mg, rendimiento del 57,0 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18 - 7,23 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 2,09 (quin, J = 7,5 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 220,1.

Etapa 4: (E)-4-(((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)fenil)tio)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

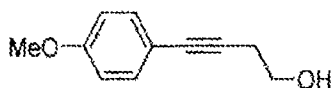


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2, a partir del tiol anterior y el cloruro correspondiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,09 - 8,18 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 2,11 (quin, J = 7,4 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 489,2.

Compuesto 133: (E)-4-(((6-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)piridin-3-ilo)oxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

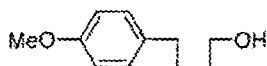


Etapla 1: 4-(4-metoxifenil)but-3-in-1-ol



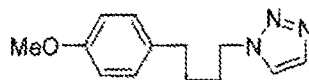
A una solución desgasificada de 2-bromo-5-metoxipiridina (1,00 g, 5,3 mmol) y but-3-in-1-ol (0,224 g, 3,19 mmol) en Et₃N (17,79 ml, 128 mmol) se le añadió yoduro de cobre (I) (0,018 g, 0,096 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,067 g, 0,096 mmol). Esto se agitó durante una noche a 80 °C. Después se filtró y el disolvente se retiró. El producto crudo se purificó usando una columna ISCO (DCM-MeOH; 0-15 %) para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 81 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,70 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,74 - 3,92 (m, 5 H) 7,13 (dd, J=8,61, 2,74 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H).

Etapla 2: 4-(4-metoxifenil)butan-1-ol



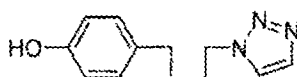
El alquino anterior (0,41 g, 2,3 mmol) se hidrogenó con un balón de hidrógeno durante una noche en metanol-acetato de etilo (111; 158 ml) con paladio sobre carbón al 10 %. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (0,33 g, 79 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 1,57 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 2,54 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,39 (q, J=6,26 Hz, 2 H) 4,36 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 7,16 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,45 (m, J=8,22 Hz, 2 H).

Etapla 3: 1-(4-(4-metoxifenil)butil)-1H-1,2,3-triazol



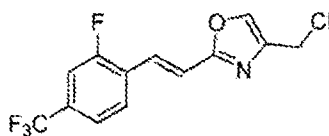
El 1-(4-azidobutil)-4-metoxibenceno se preparó de un modo similar a la del compuesto 1, etapa 2, método B, a partir del alcohol anterior y después se trató con acetato de vinilo de un modo similar a la del compuesto 1, etapa 3, para producir el compuesto del título. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,55 (quint, J=7,60 Hz, 2 H) 1,80 (quin, J=7,34 Hz, 1 H) 2,66 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,76 (d, J=1,57 Hz, 3 H) 4,37 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 7,13 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,27 (dd, J=8,61, 3,13 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,15 (d, J=3,13 Hz, 1 H).

Etapla 4: 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenol



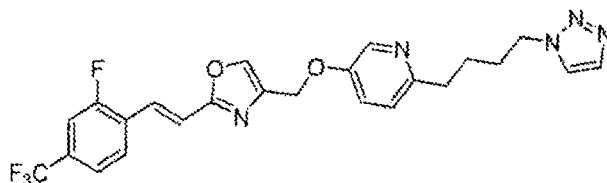
Una mezcla de 2-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-5-metoxipiridina (0,074, 0,319 mmol) en HBr (2 ml, 17,68 mmol) se calentó a 105 °C durante una noche y después 8 h a 120 °C. Se burbujeó nitrógeno durante 15 minutos, después se añadió EA y la mezcla se enfrió rápidamente con Na₂CO₃ sólido. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, el Na₂SO₄ se secó, se filtró y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (0,060 g, 86 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,55 (quint, J=7,60 Hz, 2 H) 1,81 (quint, J=7,40, Hz, 2 H) 2,62 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 6,91 - 7,08 (m, 2 H) 7,70 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

Etapa 5: (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



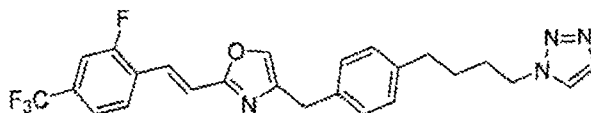
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 3A/B, etapa 1-2, a partir del ácido (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrílico. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4,70 (s, 2 H) 7,36 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 8,13 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H).

Etapa 6: (E)-4-(((6-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

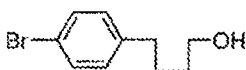


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2 a partir del fenol anterior (etapa 4) y el cloruro de la etapa 5. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,58 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 1,82 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 2,69 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,60 (d, J=16,20 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=3,13 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H). LRMS + H⁺ = 488,0.

Compuesto 134: (E)-4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil) bencil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

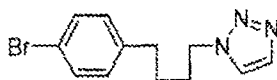


Etapa 1: 4-(4-bromofenil)butan-1-ol



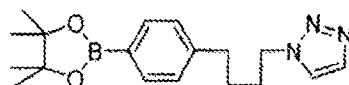
Se añadió BH₃.THF (6,17 ml, 6,17 mmol) a una solución a 0 °C de ácido 4-(4-bromofenil)butanoico (1,0 g, 4,11 mmol) en THF (13,71 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió de nuevo y se añadieron las mismas cantidades de BH₃.THF y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con HOAc (2,5 ml) y se llevó a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó con EA y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA, la fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera. Tras secar sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (0,85 g, 90 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 1,57 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 2,54 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,39 (q, J=6,26 Hz, 2 H) 4,36 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 7,16 (m, J=8,22 Hz, 2 H) 7,45 (m, J=8,22 Hz, 2 H).

Etapa 2: 1-(4-(4-bromofenil)butil)-1H-1,2,3-triazol



Este compuesto se preparó de modo similar a la del compuesto 133, etapa 3. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,42 - 1,56 (m, 2 H) 1,74 - 1,85 (m, 2 H) 2,57 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,70 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=0,78 Hz, 1 H).

Etapa 3: 1-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butil)-1H-1,2,3-triazol



Una mezcla desgasificada del bromuro anterior (1,0 eq.), acetato de potasio (5,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (1,5 eq.) y $\text{PdCl}_2\text{.dppf}$ (0,2 eq.) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió rápidamente con una solución de NH_4Cl y se diluyó con EA. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, el Na_2SO_4 se secó, se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx/EA; 20-100 %) dio el compuesto del título (0,072 g, 61 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 1,28 (s, 12 H) 1,51 (quin, $J=7,53$ Hz, 2 H) 1,80 (quin, $J=7,34$ Hz, 1 H) 2,61 (s, 2 H) 4,39 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,18 (m, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,58 (m, $J=7,43$ Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H).

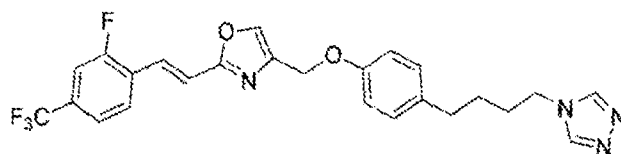
Etapa 4: Compuesto 134: (E)-4-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil) bencil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



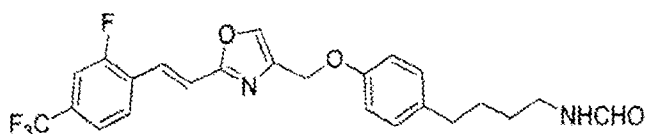
Una mezcla desgasificada del triazol anterior (1,0 eq.), carbonato de sodio (1,0 eq.), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,05 eq.) y (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol se calentó durante una noche a 80 °C. La mezcla se enfrió rápidamente con una solución de NH_4Cl y se diluyó con EA. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, el Na_2SO_4 se secó, se filtró y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (Hx/EA; 5-100 %) dieron un compuesto impuro. Fue necesaria una segunda purificación con tolueno-EA (0-70 %) para obtener el compuesto del título (0,015 g, 14 %). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 1,49 (quin, $J=7,63$ Hz, 2 H) 1,81 (quin, $J=7,60$ Hz, 2 H) 2,56 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,39 (t, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,10 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,18 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,33 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=16,43$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1H) 7,76 (d, $J=9,78$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,07 - 8,19 (m, 2 H). LRMS + H^+ = 471,1.

Compuesto 135: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,4-triazol-4-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol y

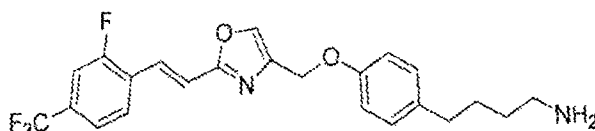
Compuesto 136: (E)-N-(4-(4-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil) formamida



y

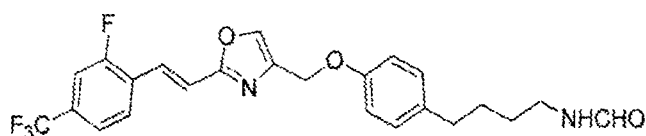


Etapa 1: (E)-4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-amina



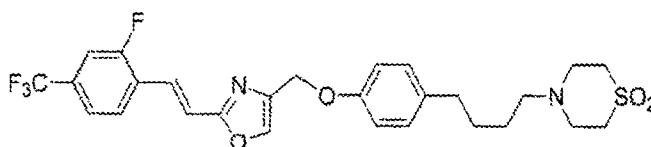
A (E)-4-((4-(4-azidobutil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol (0,200 g, 0,43 mmol) en THF (0,29 ml) se le añadió Ph_3P (0,171 g, 0,65 mmol) y agua (0,012 ml, 0,65 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® (DCM-MeOH- NH_4OH ; 77,5-22-2,5 %; 0-70 %) dieron 0,168 g del producto amínico.

Etapa 2: Formamida de (E)-N-(4-(4-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)



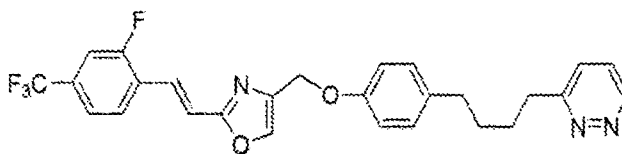
El ortoformato de trietilo (0,055 ml, 0,33 mmol) y la formohidrazida (0,013 g, 0,22 mmol) en MeOH (0,12 ml) se calentaron a 70 °C durante 2,5 h. Después se añadió la amina anterior (0,080 g, 0,184 mmol) y la mezcla se calentó durante una noche. Se absorbió en SiO₂ y se purificó en ISCO usando una columna RediSep® (Hex/EtOAc; 0-100 %) seguido de MeOH (7 %) en EA para dar 12 mg del compuesto 135; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,47 - 1,58 (m, 2 H) 3,09 (q, J=6,65 Hz, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,91 - 6,98 (m, 2 H) 7,12 (m, J=8,61 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,93 - 8,05 (m, 2 H) 8,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) y 54 mg del compuesto 136 (E)-N-(4-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)formamida ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,47 - 1,58 (m, 2 H) 3,09 (q, J=6,65 Hz, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,91 - 6,98 (m, 2 H) 7,12 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,82 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,93 - 8,05 (m, 2 H) 8,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H).

Compuesto 137: 1,1-dióxido de (E)-4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butil)tiomorfolina

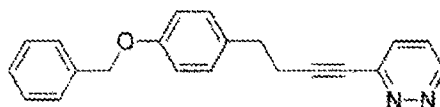


Se añadió (vinilsulfonil) eteno (5,7 µl, 0,058 mmol) en tolueno (2,5 ml) a una solución a 80 °C de (E)-4-(4-((2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol-4-il)metoxi)fenil)butan-1-amina (0,025 g, 0,058 mmol) en i-propanol (5,7 ml). Después de 5 h de calentamiento, se retiró el disolvente y el producto crudo se purificó en ISCO usando una columna RediSep® Hex/EtOAc; 0-100 %) para dar 22 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 - 1,46 (m, 2 H) 1,48 - 1,59 (m, 2 H) 2,45 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,83 (br. s., 4 H) 3,04 (d, J=5,09 Hz, 4 H) 5,00 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,12 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H).

Compuesto 138: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridazin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

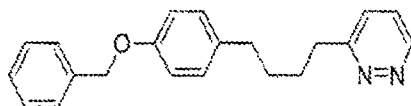


Etapla 1: 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)but-1-in-1-il)piridazina



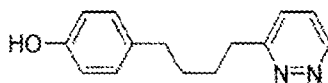
Una mezcla desgasificada de 1-(benciloxi)-4-(but-3-in-1-il) benceno (0,250 g; 1,06 mmol), 3-bromopiridazina (0,185 g; 1,16 mmol), yoduro de cobre (0,008 g; 0,042 mmol) y el PdCl₂(Ph₃P)₂ (0,030 g, 0,042 mmol) en trietilamina (5,3 ml) se calentaron durante la noche a 85 °C. Después se diluyó con agua-EA y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA y después se combinó, se enfrió y el disolvente se retiró. Purificación en ISCO usando una columna RediSep® Hex/EtOAc; 0-100 %) para dar 163 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,72 - 2,79 (m, 2 H) 2,80 - 2,87 (m, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,84 - 6,98 (m, 2 H) 7,23 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,36 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,58 - 7,71 (m, 2 H) 9,14 (dd, J=4,11, 2,54 Hz, 1 H).

Etapla 2: 3-(4-(4-(benciloxi)fenil)butil)piridazina



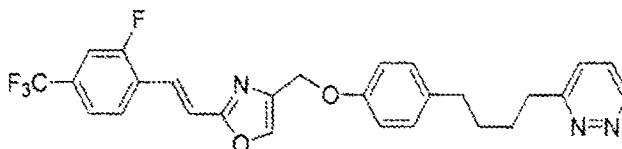
El alquino anterior se hidrogenó según la etapa 2 del compuesto 99 en MeOH. LRMS + H⁺: 319,1.

Etapla 3: 4-(4-(piridazin-3-il)butil)fenol



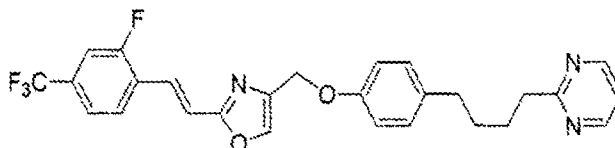
5 La desbencilación se realizó según el compuesto 107, etapa 4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 - 1,72 (m, 2 H) 1,83 (quin, J=7,63 Hz, 2 H) 2,58 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 3,05 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 5,41 (br. s., 1 H) 6,65 - 6,77 (m, 2 H) 7,01 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=3,13 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=3,52 Hz, 1 H).

Etapla 4: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridazin-3-il)butil)fenoxi)metil)oxazol

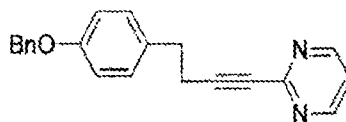


15 Este compuesto se preparó a partir del fenol anterior según el compuesto 88, etapa 3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (quin, J=7,34 Hz, 2 H) 1,69 (quin, J=7,40 Hz, 2 H) 2,54 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,92 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=16,60 Hz, 1 H) 7,51 - 7,65 (m, 4 H) 7,76 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,04 (dd, J=4,70, 1,96 Hz, 1 H).

Compuesto 139: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(pirimidin-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol



Etapla 1: 2-(4-(4-(benciloxi)fenil)but-1-in-1-il)pirimidina



25 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 108, etapa 1, con 2-yodopirimidina.

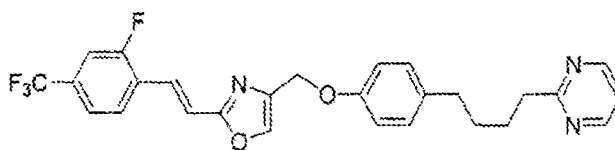
LRMS + H⁺: 315,1.

30 Etapla 2: 4-(4-(pirimidin-2-il)butil)fenol



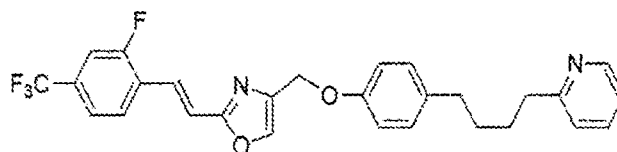
35 Este compuesto se preparó mediante hidrogenación con Pd/C en MeOH-EA a 1 atmósfera en metanol. LRMS + H⁺: 229,1.

Etapla 3: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(pirimidin-2-il)butil)fenoxi)metil)oxazol



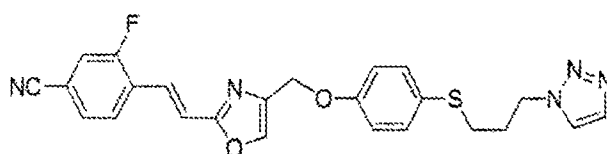
40 Este compuesto se preparó con el fenol y el (E)-4-(clorometil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol anteriores de modo similar al compuesto 26, etapa 3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (quin, J=7,50 Hz, 2 H) 1,72 (quin, J=7,53 Hz, 2 H) 2,53 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 2,85 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,92 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,08 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 7,29 (t, J=4,89 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=10,56 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,68 (d, J=4,70 Hz, 2 H). LRMS + H⁺ = 498,0.

Compuesto 140: (E)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-4-((4-(4-(piridin-2-yl)butil)fenoxi)metil)oxazol



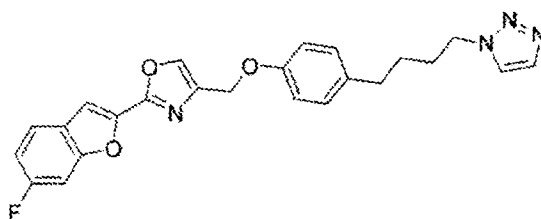
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 138 partiendo de 2-bromopiridina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47 -1,59 (m, 2 H) 1,59 - 1,70 (m, 2 H) 2,52 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 2,71 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 4,97 (s, 2 H) 6,91 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,08 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=6,65, 5,09 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,77 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,43 (d, J=4,70 Hz, 1 H). LRMS + H⁺ = 497,0.

Compuesto 141: (E)-4-(2-(4-(4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propil)tio)fenoxi)metil)oxazol-2-yl)vinil)-3-fluorobenzonitrilo

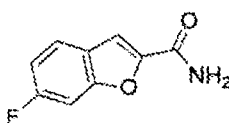


Este compuesto se preparó a partir de (E)-4-(2-(4-(clorometil)oxazol-2-yl)vinil)-3-fluorobenzonitrilo y 4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propil)tio)fenol según el compuesto 130, etapa 3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 2H), 7,95 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 - 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03 (quin, J = 7,0 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 462,1.

Compuesto 142: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluorobenzofuran-2-yl)oxazol

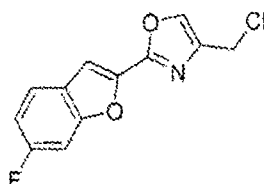


Etapla 1: 6-fluorobenzofuran-2-carboxamida



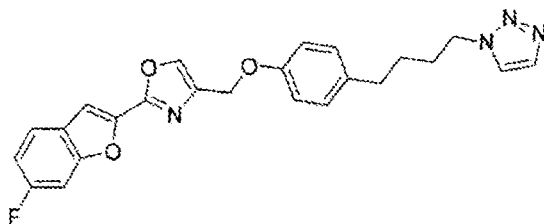
Este compuesto se preparó a partir de la hidrólisis (KOH) del 6-fluorobenzofuran-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento usado para preparar el compuesto 3, etapa 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (br. s., 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,67 (br. s., 1H), 7,58 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 9,8, 8,8, 2,2 Hz, 1H).

Etapla 2: 4-(clorometil)-2-(6-fluorobenzofuran-2-yl)oxazol



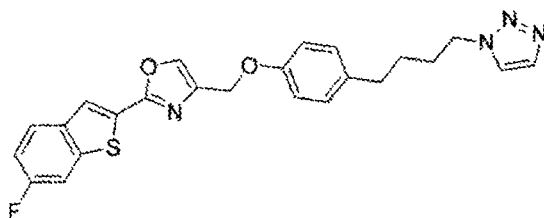
Este compuesto se preparó a partir del intermedio anterior de un modo similar al compuesto 58, etapa 3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 4,77 (s, 2H).

Etapla 3: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluorobenzofuran-2-il)oxazol



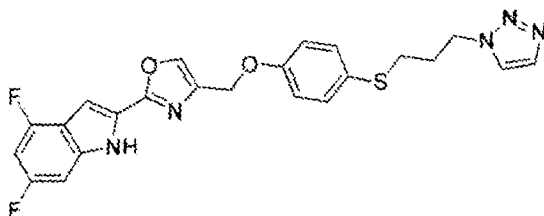
5 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 113, etapa 3, con el intermedio anterior y 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 3H), 7,26 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,07 - 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,93 - 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

10 Compuesto 143: 4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(6-fluorobenzo[b]tiofen-2-il)oxazol



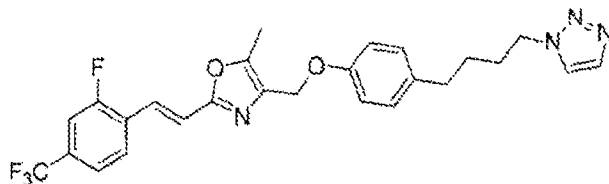
15 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 140 partiendo de 6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,97 - 8,05 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (td, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 - 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 449,1.

20 Compuesto 144: 4-((4-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tio)fenoxi)metil)-2-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)oxazol



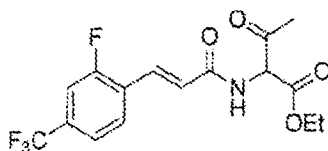
25 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 128 con 4-(clorometil)-2-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)oxazol y 4-((3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)tio)fenol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (br. s., 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 6,93 (td, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04 (quin, J = 7,0 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 468,1.

Compuesto 145: (E)-4-((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol



30

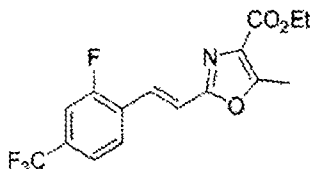
Etapla 1: 2-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilamido)-3-oxobutanoato de (E)-etilo



35

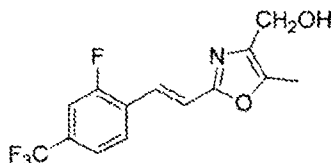
Se añadió trietilamina (1,34 ml, 9,2 mmol) a una solución de cloruro de (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilóilo (1,08 g, 4,28 mmol) y clorhidrato de 2-amino-3-oxobutanoato de etilo (0,971 g, 5,34 mmol) en diclorometano (25,03 ml, 389 mmol) a 0 °C. Después de 30 minutos, la mezcla se vertió en agua (15 ml) y se agitó vigorosamente. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 80 g (Hex/EtOAc; 0-100 %) para producir el producto del título (145 mg). LRMS + H⁺ = 362,1.

Etapa 2: 2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol-4-carboxilato de (E)-etilo



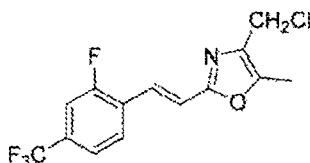
El 2-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acrilamido)-3-oxobutanoato de (E)-etilo (0,145 g, 0,40 mmol) en oxicloruro de fósforo (2,00 ml, 21,47 mmol) se calentó a 105 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja oscuro. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (Hex/EtOAc; 0-60 %) para dar 80 mg del compuesto del título. ¹H NMR (DMSO-DS) δ: 8,15 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 3: (E)-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol-4-il)metanol



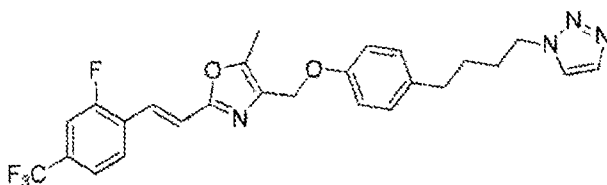
A LiAlH₄ (0,011 g, 0,303 mmol) en Et₂O (1,50 ml, 14,43 mmol) a 0 °C se añadió una solución de 2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol-4-carboxilato de (E)-etilo (0,080 g, 0,233 mmol) en THF (0,50 ml, 6,11 mmol) y Et₂O (1,000 ml, 9,62 mmol). Después de 30 minutos, se calentó a 20 °C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió algo de MgSO₄ y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad para producir el compuesto del título (53 mg, rendimiento del 75 %). LRMS + H⁺ = 302,1.

Etapa 4: (E)-4-(clorometil)-2-(2-furo-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol



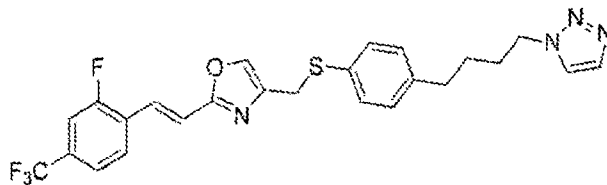
Se añadió cloruro de tionilo (0,064 ml, 0,88 mmol) gota a gota a una solución de (E)-(2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol-4-il)metanol (0,053 g, 0,176 mmol) en diclorometano (2,50 ml, 38,8 mmol) a 0 °C. Después de 15 minutos, se calentó a 20 °C durante 45 minutos. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (hex/EtOAc; 0-30 %) para producir el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 65,8 %). ¹H NMR (DMSO-DS) δ: 8,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 5: (E)-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-5-metiloxazol

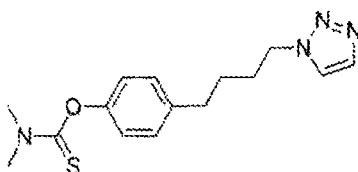


Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 88, etapa 3, con el cloruro anterior. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 1H), 7,77 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89 - 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,81 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + H⁺ = 501,2.

Compuesto 146: (E)-4-(((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenil)tio)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

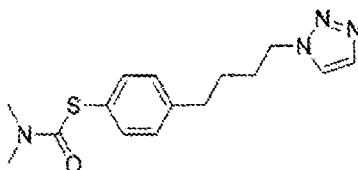


Etapa 1: Dimetilcarbamotioato de O-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenil)



Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 132, etapa 1 con 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenol. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,12 (s, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 6,91 - 6,97 (m, 2H), 4,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,83 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,47 - 1,58 (m, 2H).

Etapa 2: Dimetilcarbamotioato de S-(4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenil)



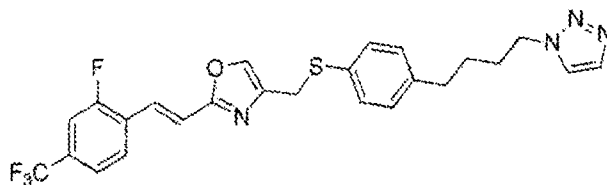
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 132, etapa 2, a partir del intermedio anterior. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,09 - 8,13 (m, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (d, 2H), 7,18 - 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 - 3,09 (m, 6H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,83 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,45 - 1,58 (m, 2H).

Etapa 3: 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)bencenotiol



Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 132, etapa 3, a partir del intermedio anterior. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,10 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,14 - 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00 - 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,38 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 1,79 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (quin, J = 7,6 Hz, 2H).

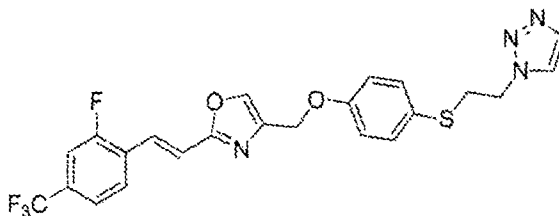
Etapa 4: (E)-4-(((4-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)fenil)tio)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



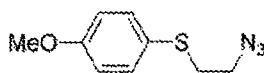
Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 132, etapa 4, a partir del intermedio anterior. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, J =

8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 - 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (quin, J = 7,6 Hz, 2H). LRMS + W= 503,2.

5 Compuesto 147: (E)-4-(4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tio)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol

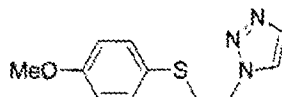


10 Etapa 1: (2-azidoetil)(4-metoxifenil)sulfano



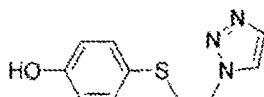
15 El 2-((4-metoxifenil)tio)etanol se trató con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano como se describe para producir el mesilato crudo que, a su vez, se convirtió en la azida correspondiente de modo similar al compuesto 109, etapa 2 a 70 °C. El crudo se lleva a la siguiente etapa. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,04 (t, J=6,46 Hz, 2 H) 3,40 (t, J=6,65 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 7,25 - 7,41 (m, 2 H).

Etapa 2: 1-(2-((4-metoxifenil)tio)etil)-1H-1,2,3-triazol



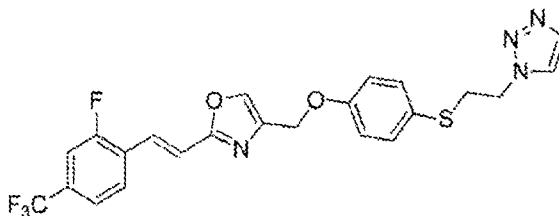
25 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 1, etapa 3. El crudo se usó para la siguiente etapa. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,32 (t, J=7,00 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 4,47 (t, J=6,85 Hz, 1 H) 6,80 - 6,97 (m, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,69 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=0,78 Hz, 1 H).

Etapa 3: 4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tio)fenol



30 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 15, etapa 2. El crudo se usó para la siguiente etapa. LRMS - H⁺= 220,0.

Etapa 4: (E)-4-((4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)tio)fenoxi)metil)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)oxazol



40 Este compuesto se preparó de modo similar al compuesto 32, etapa 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,34 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 4,49 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,33 - 7,44 (m, 3 H) 7,58 (d, J=16,43 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H).

Ejemplo 7: Actividad biológica de los compuestos heterocíclicos del ejemplo 6

45 La potencia de los compuestos del ejemplo 6 (en donde los compuestos 3A, 10, 38, 40, 65, 71, 81, 120-122, 125, 130, 138, 141 y 147 son los únicos compuestos de la invención) para inhibir el crecimiento de las células OCI-AML3 se probó usando un procedimiento similar al descrito para el nutritinib en el ejemplo 1. En resumen, las células OCI-AML3 adquiridas en el banco de células alemán (DSMZ, números de acceso ACC 582) se mantuvieron en alfa-MEM,

FBS al 20 %. Las células leucémicas MLL-AF9 murinas (células femeninas) se generaron por infección con MSCV MLL-AF9 IRES Puro con el pseudotipo VSV-G (subclonado a partir de una construcción de Frédéric Barabé, Laval U, Québec, QC, Canadá).

Las células OCI-AML3 se sembraron en placas de 384 pocillos a una densidad de 150 células en 50 µl por pocillo y las células MLL-AF9 a 90 células por pocillo. Los compuestos se añadieron a las células sembradas en diluciones en serie de 10 pM a 0,5 nM, por duplicado o cuadruplicado. Las células tratadas con DMSO al 0,1 % sin compuesto adicional se usaron como controles negativos. Los recuentos de células viables por pocillo se evaluaron después de 6 días de cultivo para OCI-AML3 y 5 días para las células MLL-AF9 usando el ensayo CellTiterGlo® (Promega®) según las instrucciones del fabricante. El porcentaje de inhibición se calculó del siguiente modo: $100 - (100 \times (\text{luminiscencia media (compuesto)} / \text{luminiscencia media (DMSO)}))$; donde la luminiscencia media (compuesto) corresponde al promedio de las señales luminiscentes obtenidas para las células tratadas con el compuesto, y la luminiscencia media (DMSO) corresponde al promedio de las señales luminiscentes obtenidas para las células tratadas con DMSO de control. Los valores de EC₅₀ (correspondientes a la concentración del compuesto requerida para alcanzar el 50 % de inhibición) se calcularon usando ActivityBase® SARView Suite (IDBS, Londres, Reino Unido) y GraphPad® Prism 4.03 (La Jolla, CA, EE. UU.) mediante métodos de ajuste de curvas no lineales de cuatro parámetros. Los resultados se resumen en la **Tabla 4** a continuación.

Tabla 4: Potencia de los compuestos heterocíclicos ensayados para inducir la muerte celular OCI-AML3 y MLL-AF9

Compuesto	AML-3 EC50	MLL-AF9 EC50
1	+++	++++
2	+++	+++
3A	+++++	+++++
3B	++	+++
4	+	++
5	+	+++
6	+	+
7	+	++
8	++	+++
9	+	++
10	+++	+++++
11	+	+
12	++	+++
13	+	+
14	+	++
15	++	+++
16	+	+++
17	+++	+++++
18	+	++
19	+++	+++
20	++	+++
21	+++	+++++
22	++	+++
23	+++	+++++
24	+	++
25	+	++
26	+	+++
27	++	+++++
28	+	+++
29	+	+++
30	++	+++
31	+	++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+	+

Compuesto	AML-3 EC50	MLL-AF9 EC50
74	+	+++
75	+	+
76	+	+
77	+	-
78	+	-
79	+	+
80	++	+++
81	++++	+++++
82	+++	+++
83	++	+++
84	+	+
85	+	+
86	+	+++
87	++	+++
88	+	++
89	+	+
90	+	+++
91	+	++
92	++	+++
93	+	++
94	+	+
95	+	+++
96	++	+++
97	+++	+++
98	+++	+++++
99	+++	+++
100	++	++
101	+	+
102	+++	+++
103	+++	+++
104	+	+
105	+++	++
106	+	+
107	+	+
108	+	+

35	+	++
36	+	+
37	+++	+++
38	++++	+++
39	+++	+++
40	++++	+++
41	+++	+++
42	++	+++
43	+	+
44	+	-
45	++++	+++
46	++	+
47	+++	+++
48	++++	+++++
49	+	+
50	+	+++
51	+	++
52	+	+
53	+++	++++
54	+++	+++
55	++	+++
56	+	+
57	+	++
58	++	+
59	++	+++
60	+	+
61	+++	+++
62	+++	+++
63	++	+
64	+	++
65	++++	+++++
66	+	+
67	+++	+++
68	++	+++
69	++	+++
70	++	+++
71	+++	+++++
72	+	++
73	+++	+++++

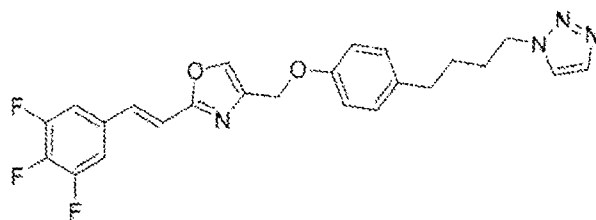
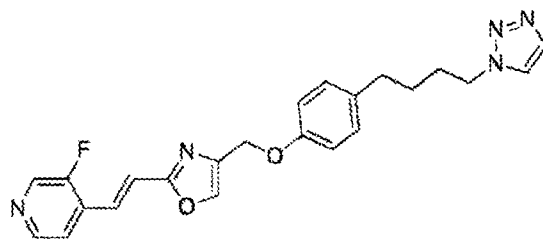
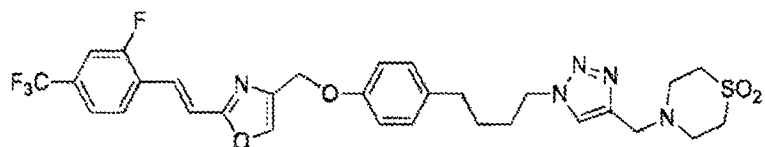
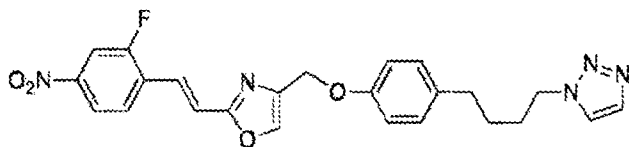
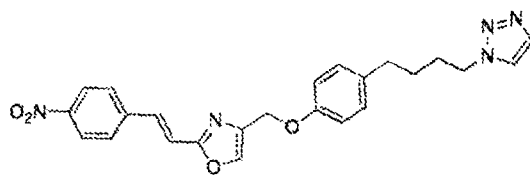
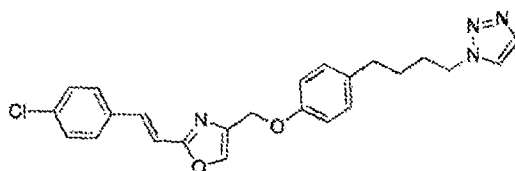
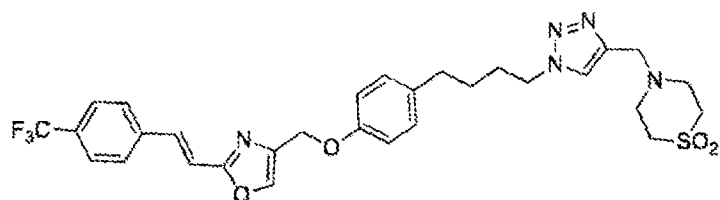
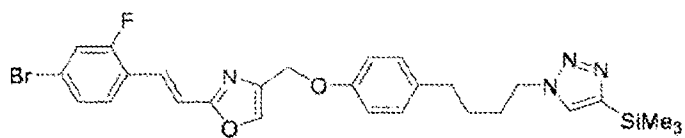
109	++	+++
110	+	+
111	+	++
112	+++	++++
113	++	+++
114	+	+
115	++	+++
116	++++	+++++
117	+++	+++
118	+++	+++
119	+++	+++
120	+++	+++++
121	++++	+++++
122	+++++	+++++
123	+++	+++
124	+++++	+++++
125	++++	+++
126	+	-
127	+++++	+++++
128	+++++	+++++
129	+++++	+++++
130	+++++	+++++
131	+++	+++
132	+	++
133	+++	++++
134	+	++
135	NT	++
136	NT	+++
137	NT	++
138	+++++	+++++
139	-	+
140	-	+
141	+++++	++++
142	++	+++
143	+	+++
144	+++++	+++++
145	++	+++
146	+	+++
147	+++++	+++++

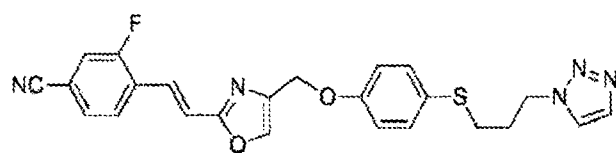
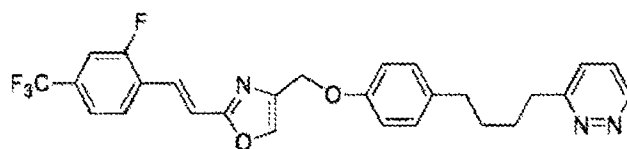
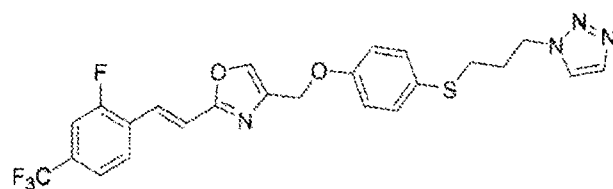
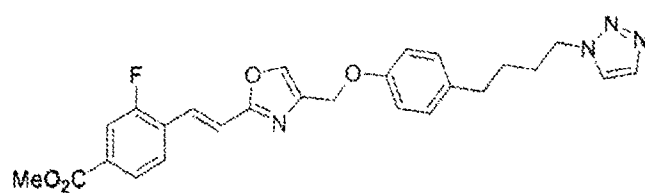
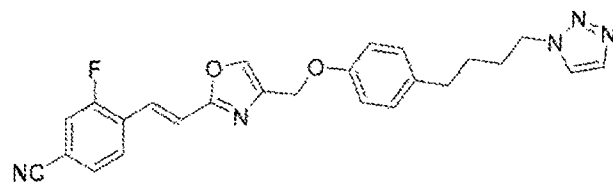
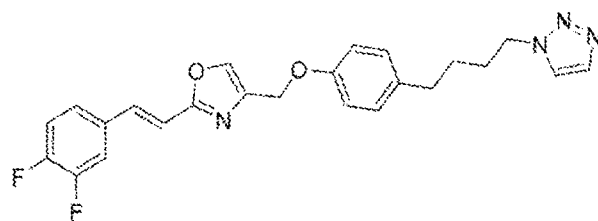
Actividades presentadas con el símbolo “-” para $EC_{50} > 10 \mu M$; + para $1 \mu M < EC_{50} \leq 10 \mu M$; ++ para $0,5 \mu M < EC_{50} \leq 1 \mu M$; +++ para $0,1 \mu M < EC_{50} \leq 0,5 \mu M$; ++++ para $0,05 \mu M < EC_{50} \leq 0,1 \mu M$; +++++ para $EC_{50} \leq 0,05 \mu M$; NT para no probados.

- 5 Podrían realizarse numerosas modificaciones en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

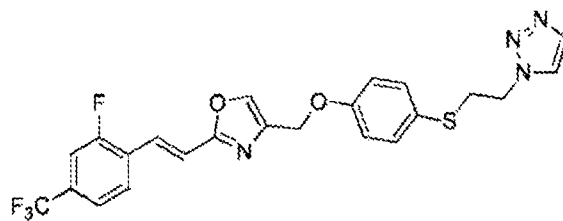
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:



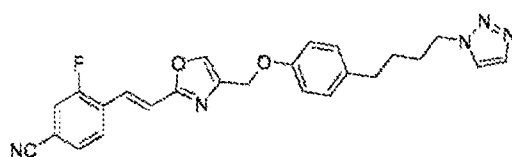
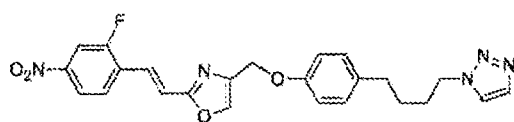


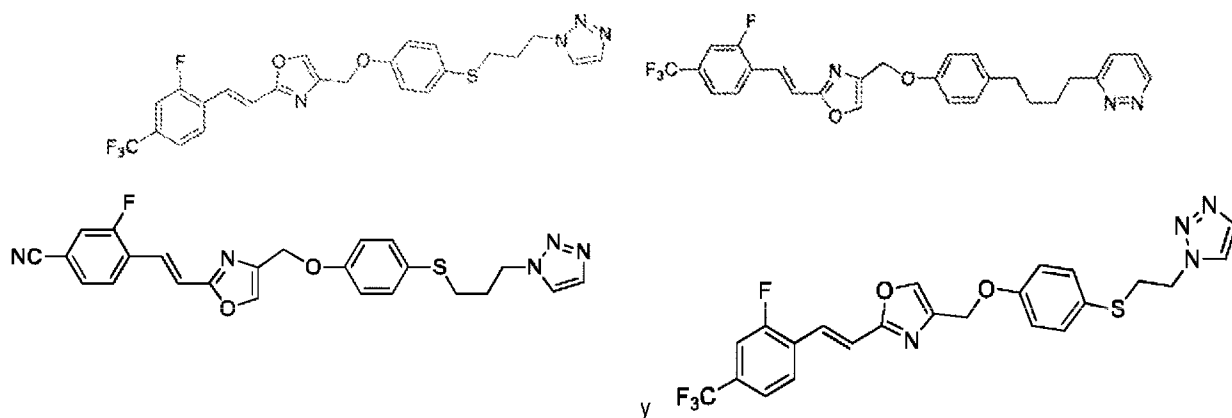
y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de





- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1 o 2.
- 10 4. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML).
5. El compuesto para uso de la reivindicación 4, en donde dicha AML es AML de mal pronóstico.
- 15 6. El compuesto para uso de la reivindicación 4, en donde dicha AML comprende al menos una de las siguientes características: (a) un alto nivel de expresión de uno o más genes de la red homeobox (HOX); (b) un alto nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la Tabla 1; (c) bajo nivel de expresión de uno o más de los genes representados en la Tabla 2; (d) uno o más de los siguientes factores de riesgo citogenético o molecular: riesgo citogenético intermedio, cariotipo normal (NK), NPM1 mutado, CEBPA mutado, FLT3 mutado, genes de metilación del ADN mutado, RUNX1 mutado, WT1 mutado, SRSF2 mutado, riesgo citogenético intermedio con cariotipo anormal ((abnK)interno), trisomía 8 (+8) y chr(5/7) anormal; y (e) una frecuencia de células madre leucémicas (LSC) de al menos aproximadamente 1 LSC por 1×10^6 células totales; en donde la Tabla 1 es:
- 20

HOXA5	HOXA9	PRDM16	LOC285758	HOXA3	HOXA.AS3
HOXB5	HOXA11	BEND6	MIR4740	COL4A5	HOXA6
HOXB9	HOXA10.AS	LINC00982	CYP781	ANKRD18B	
HOXA4	HOXA11.AS	NKX2.3	HOXA7	HOXB.AS3	

25 y la Tabla 2 es:

ORM1	SNORD116.4	MSLN	MS4A2	PRG3
FRAME	SNORD116.24	TINAGL1	SNORD116.20	ST18
MYZAP	ZNF521	S100A16	KIRREL	SNORD116.21

- 30 7. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la inhibición del crecimiento tumoral y/o en la inducción de la muerte de las células tumorales y/o en el tratamiento del cáncer, en donde dicha inhibición del crecimiento y/o la inducción de la muerte de las células tumorales y/o el tratamiento del cáncer comprenden inhibir la actividad/respiración mitocondrial en una célula cancerosa.

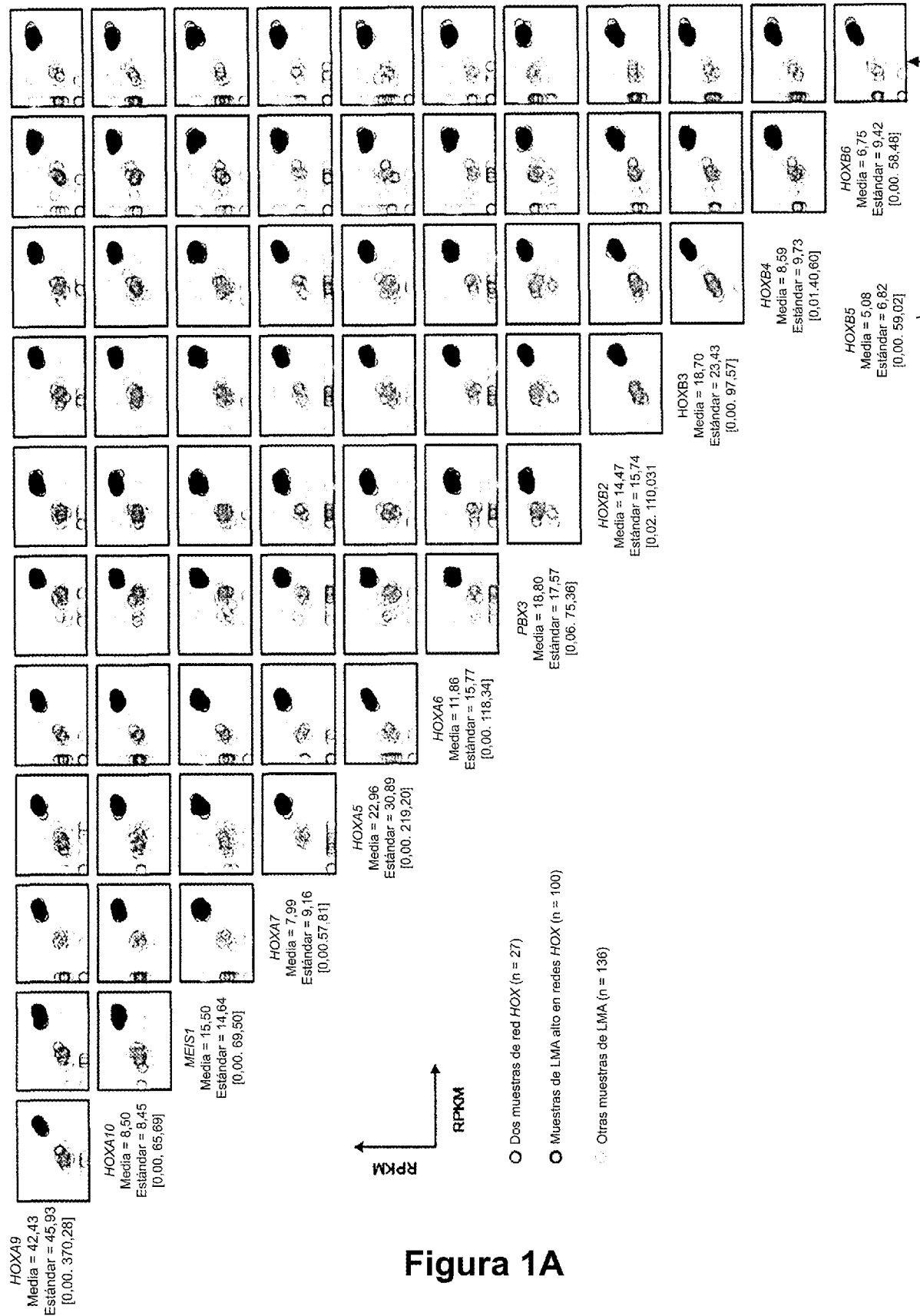


Figura 1A

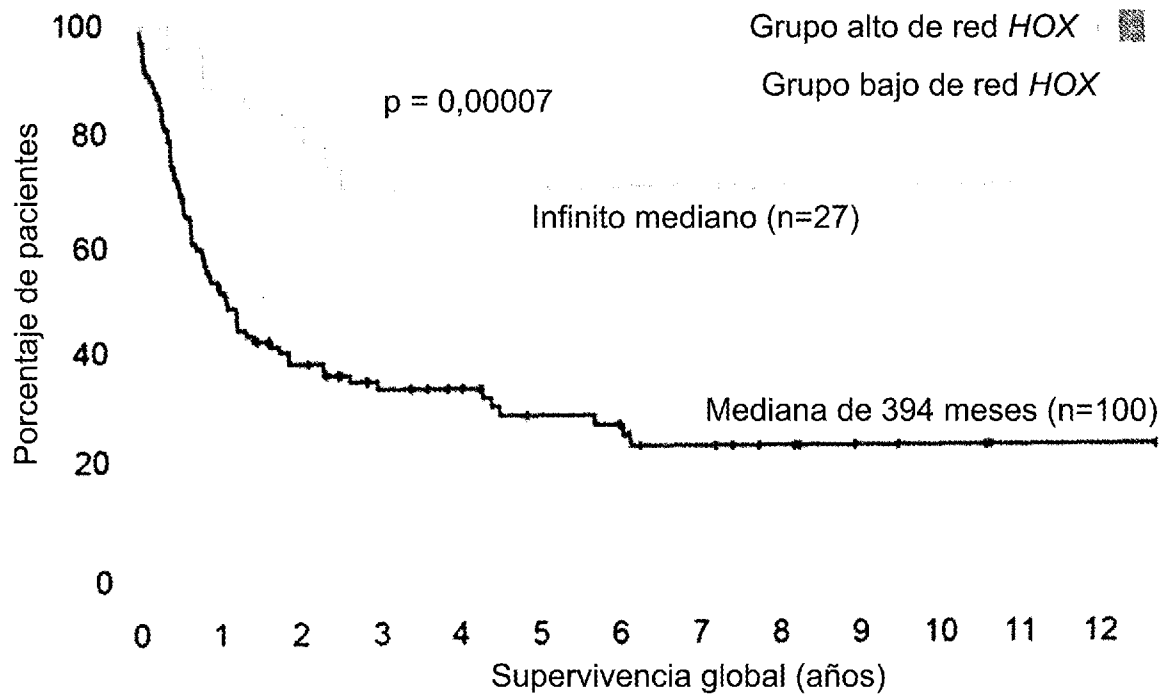


Figura 1B

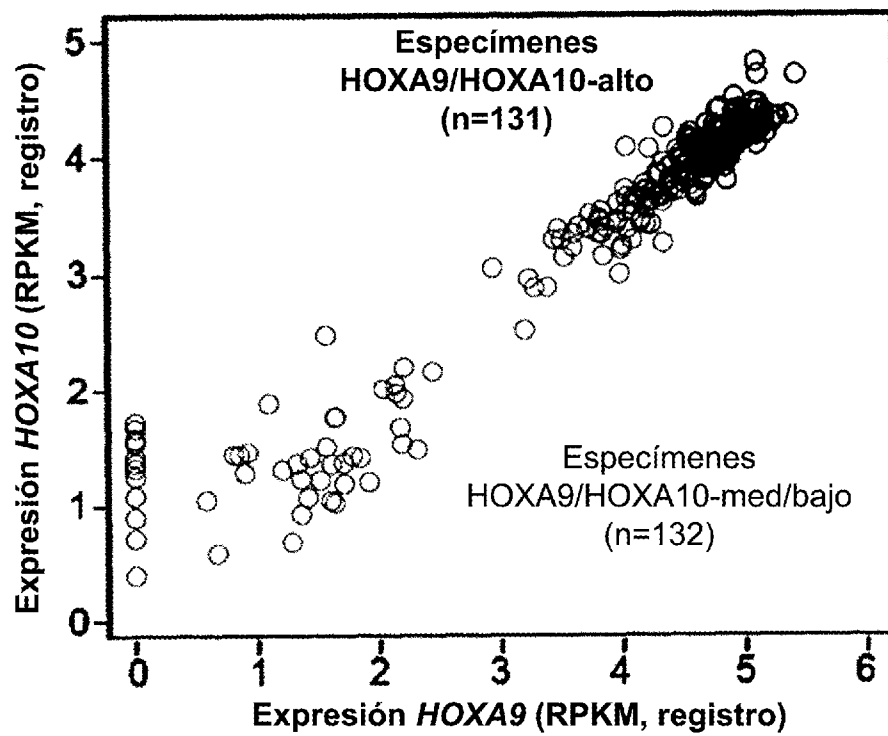


Figura 1C

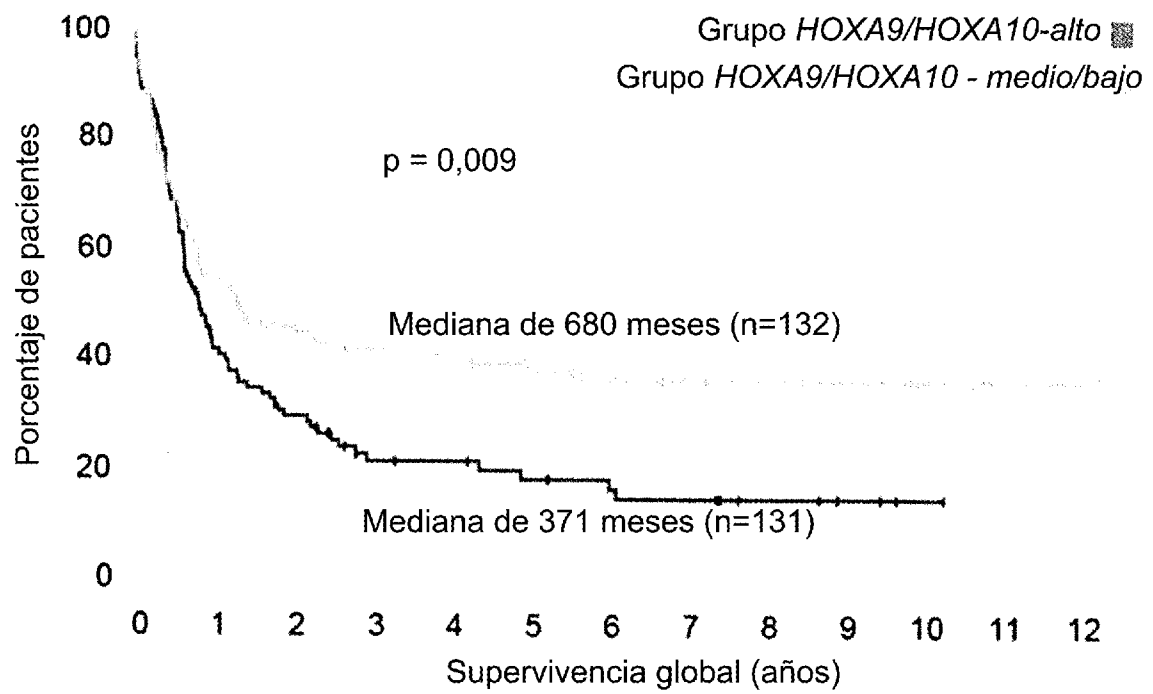


Figura 1D

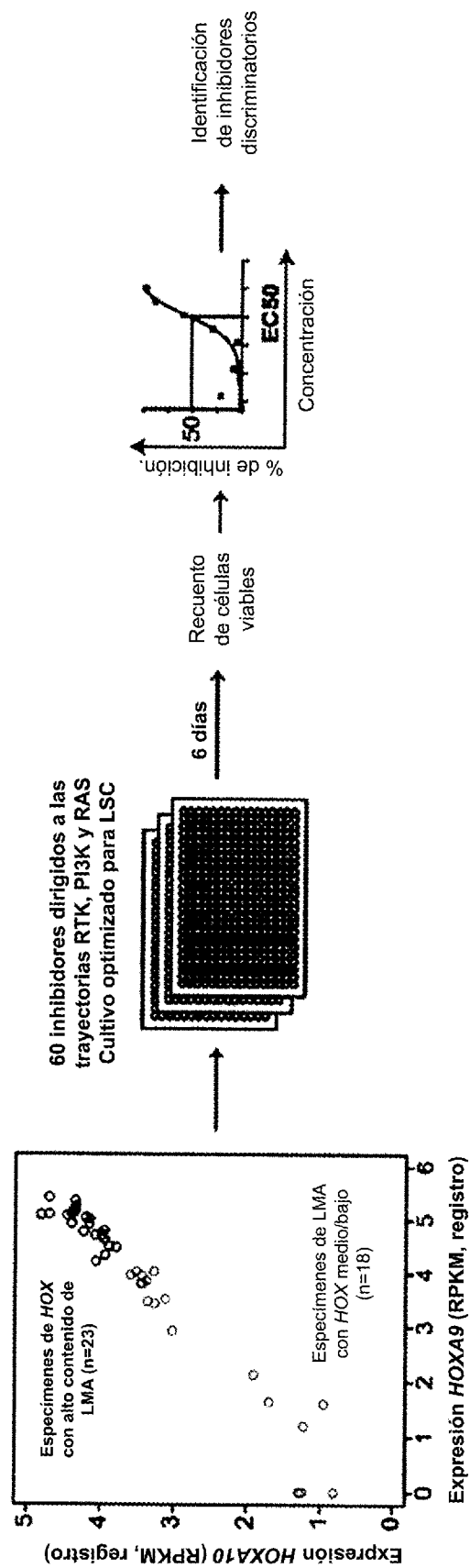


Figura 2A

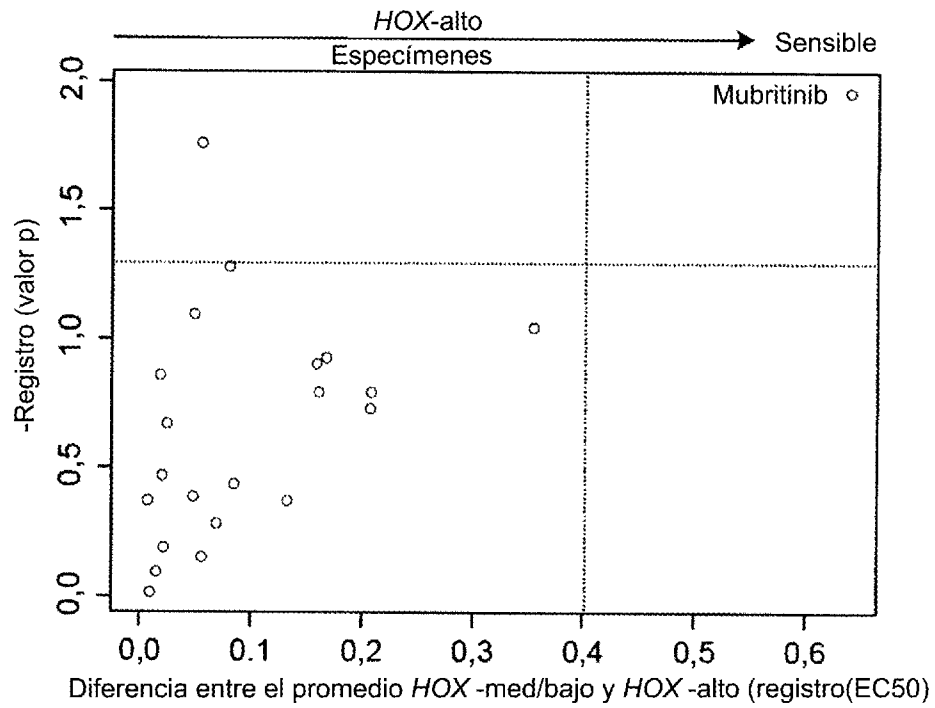


Figura 2B

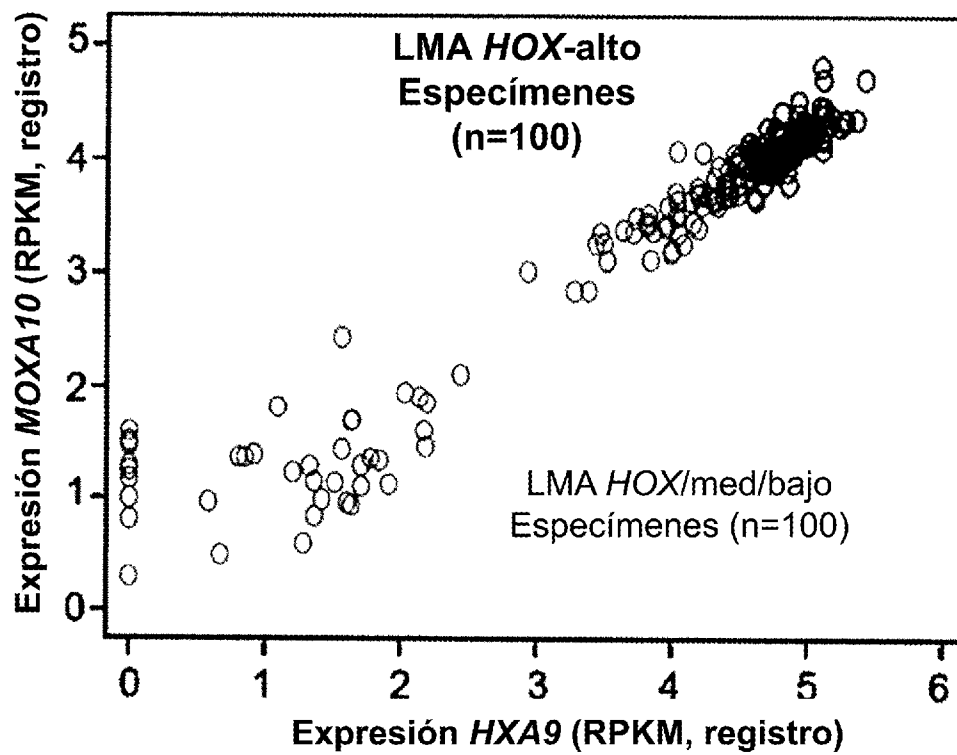


Figura 2C

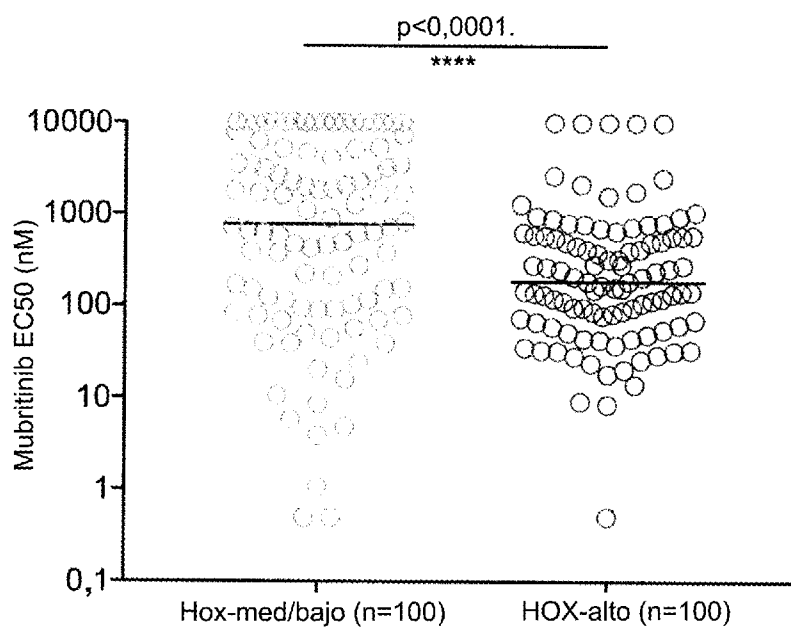


Figura 2D

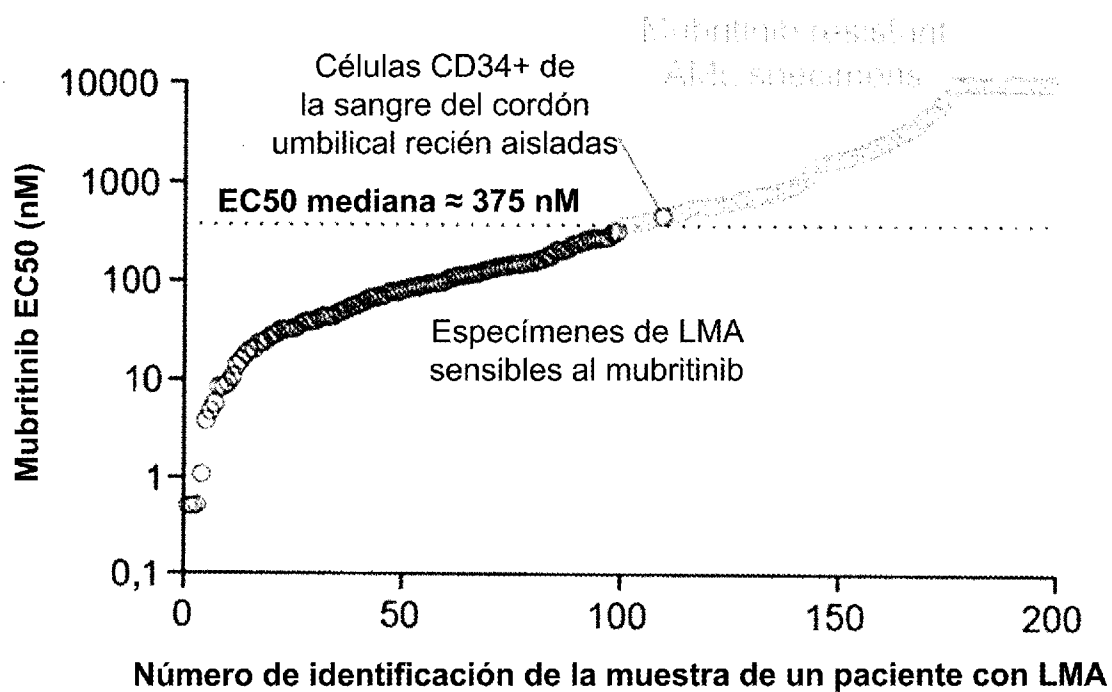


Figura 2E

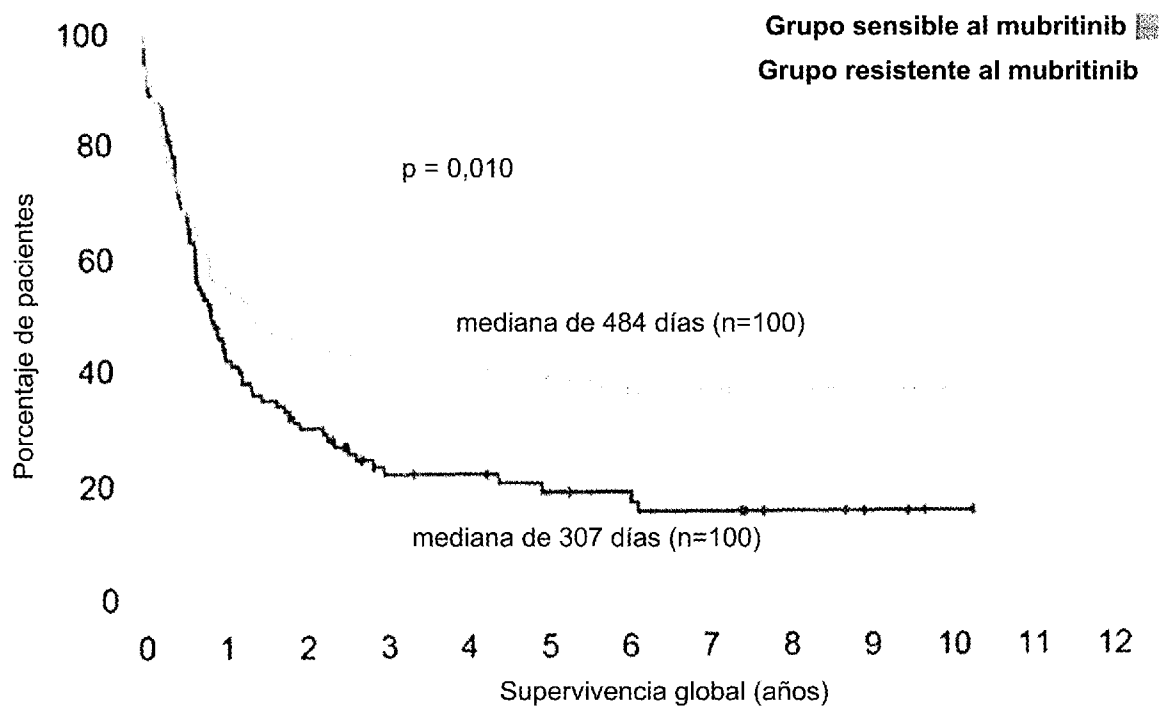
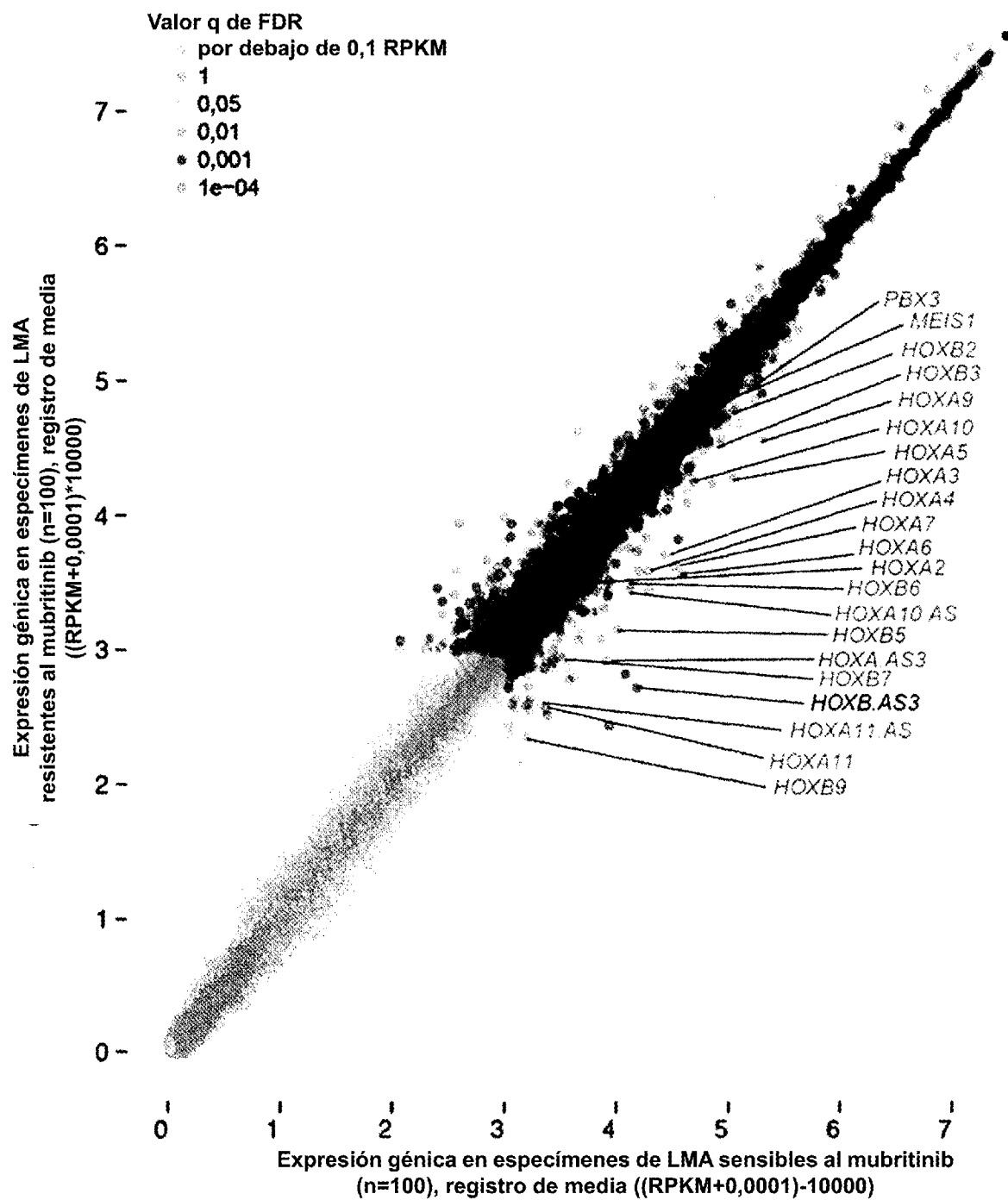
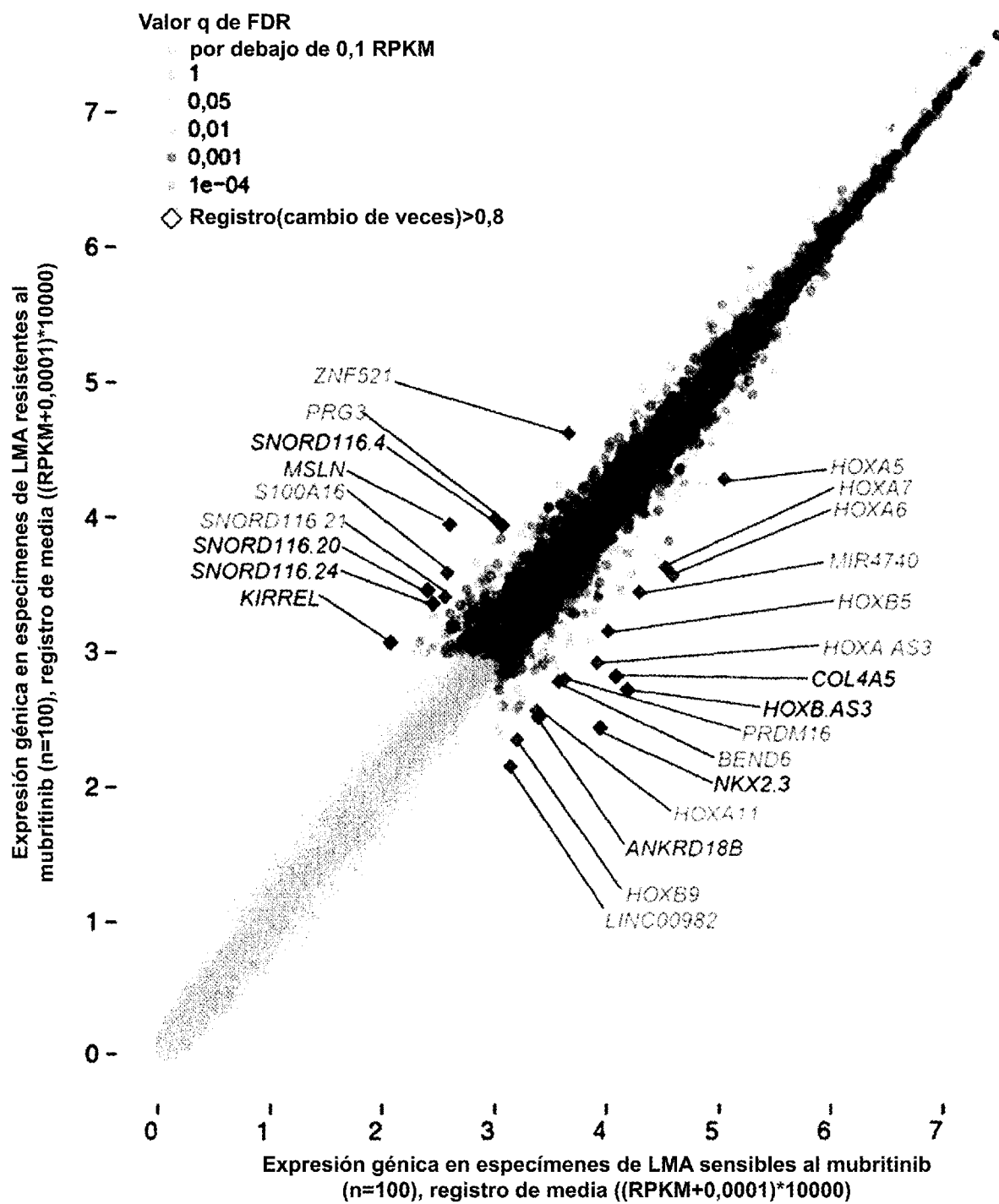


Figura 2F

Firma transcriptómica de red HOX

Firma transcriptómica de sensibilidad al mubritinib



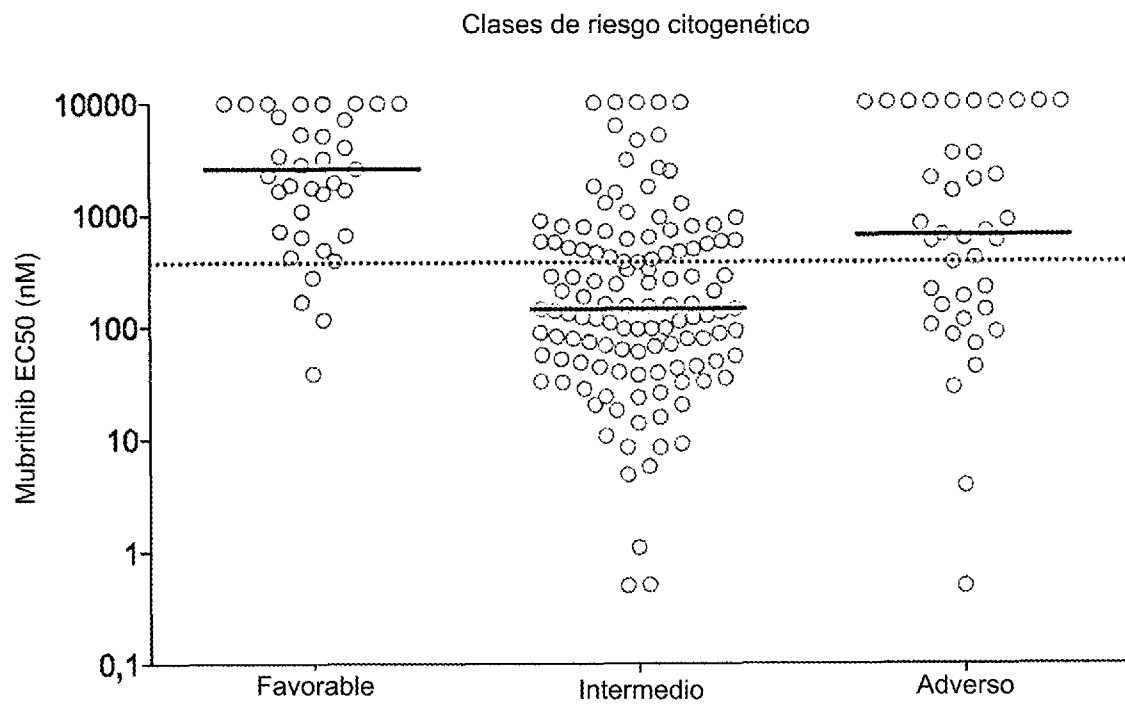


Figura 3A

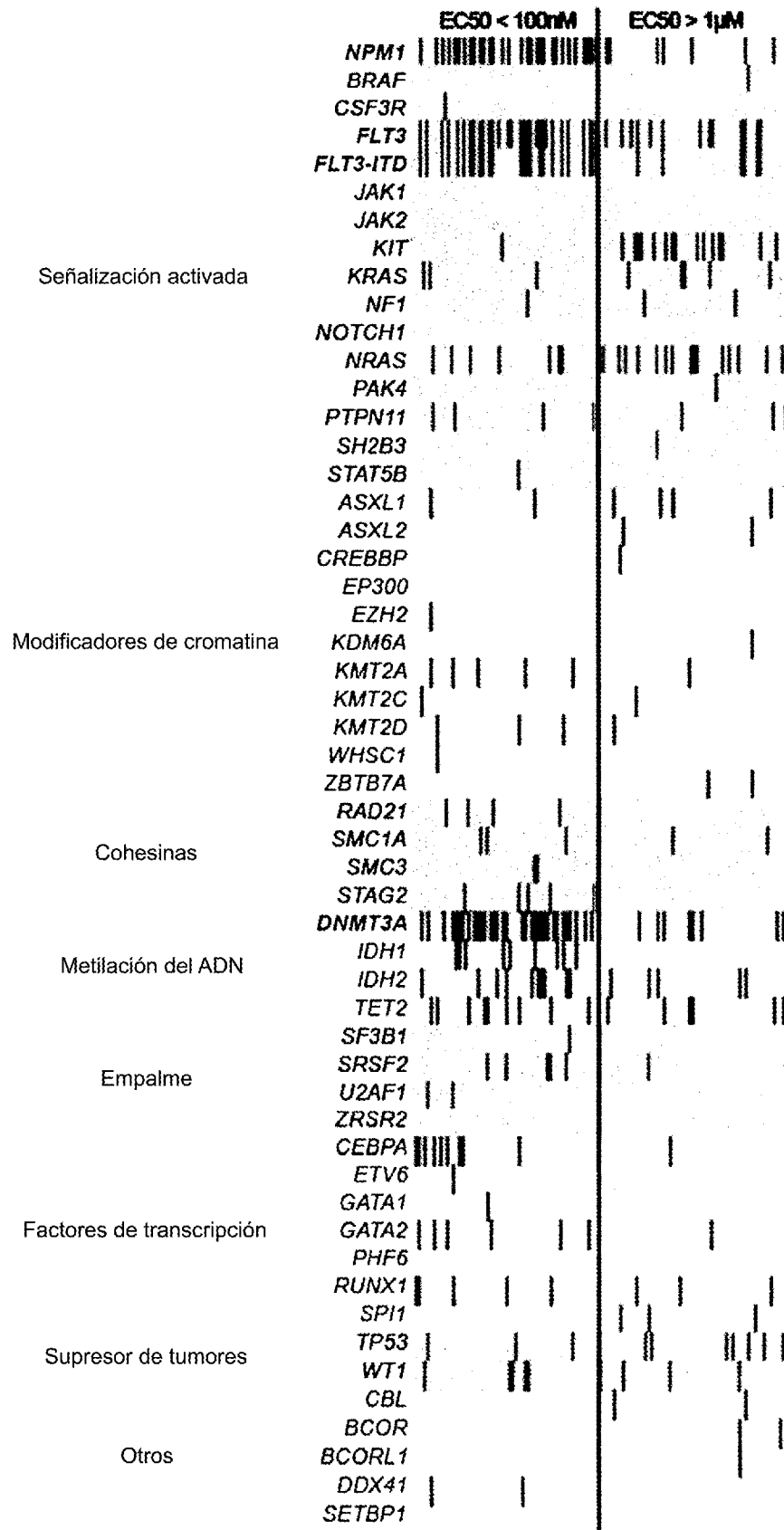


Figura 3B

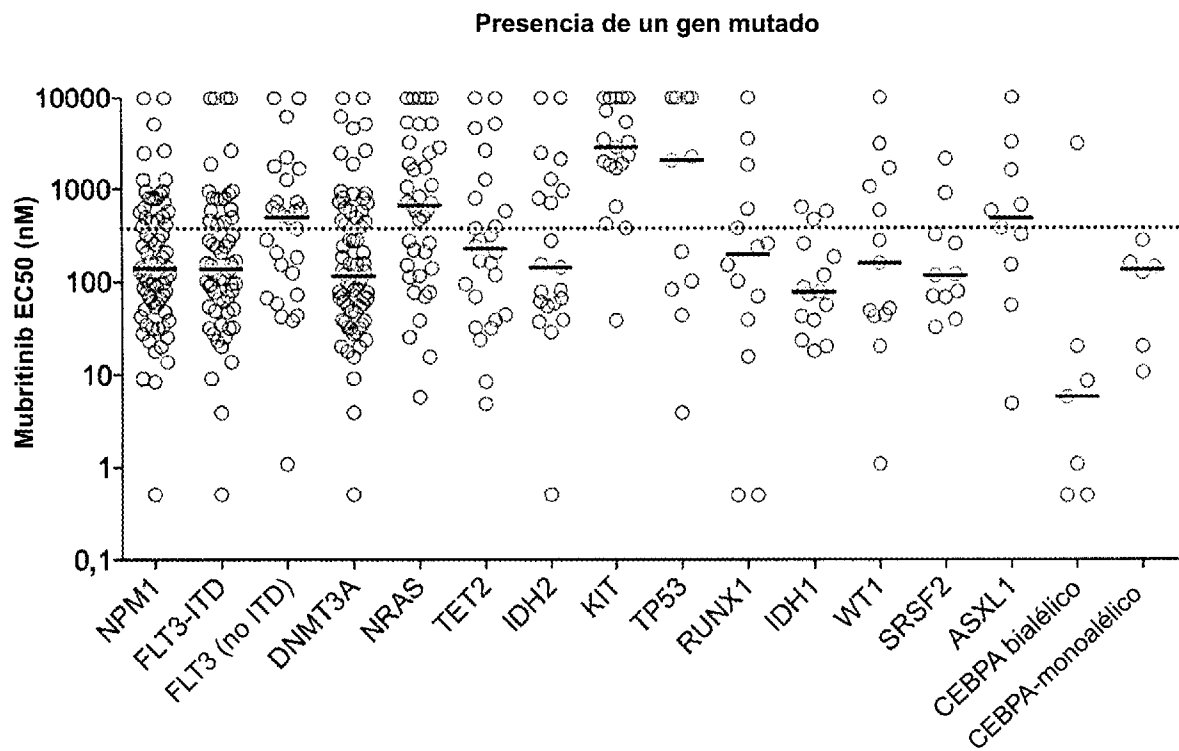


Figura 3C

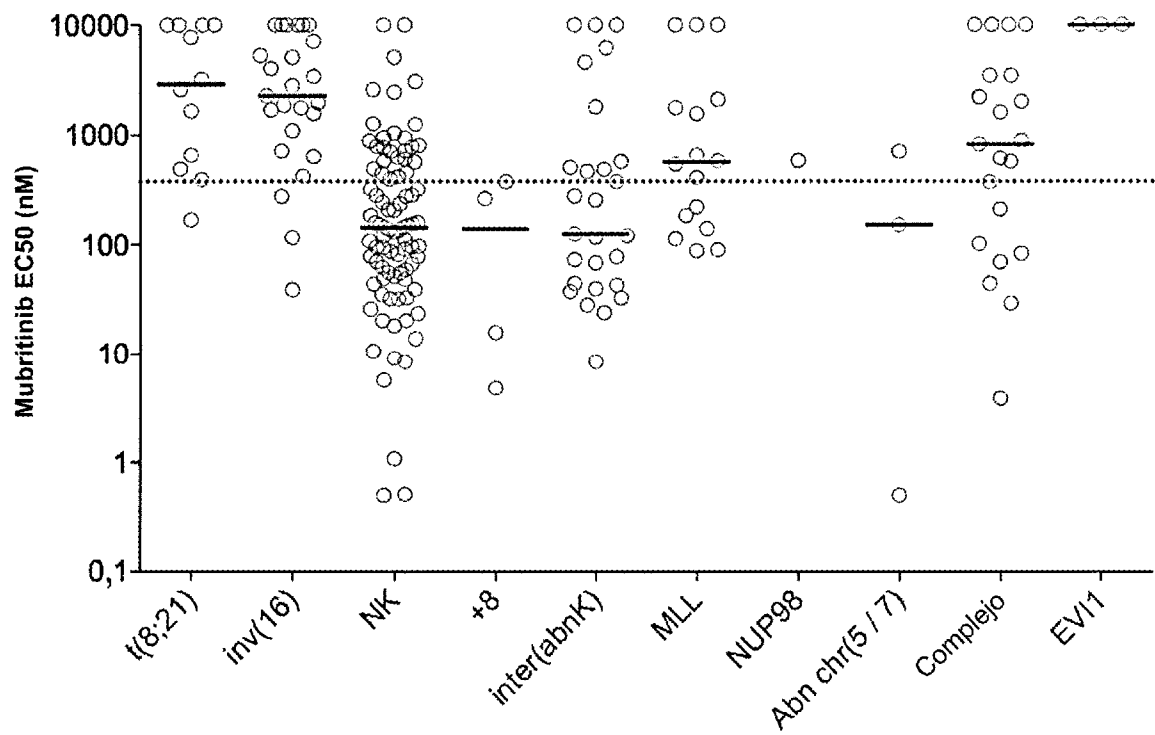


Figura 3D

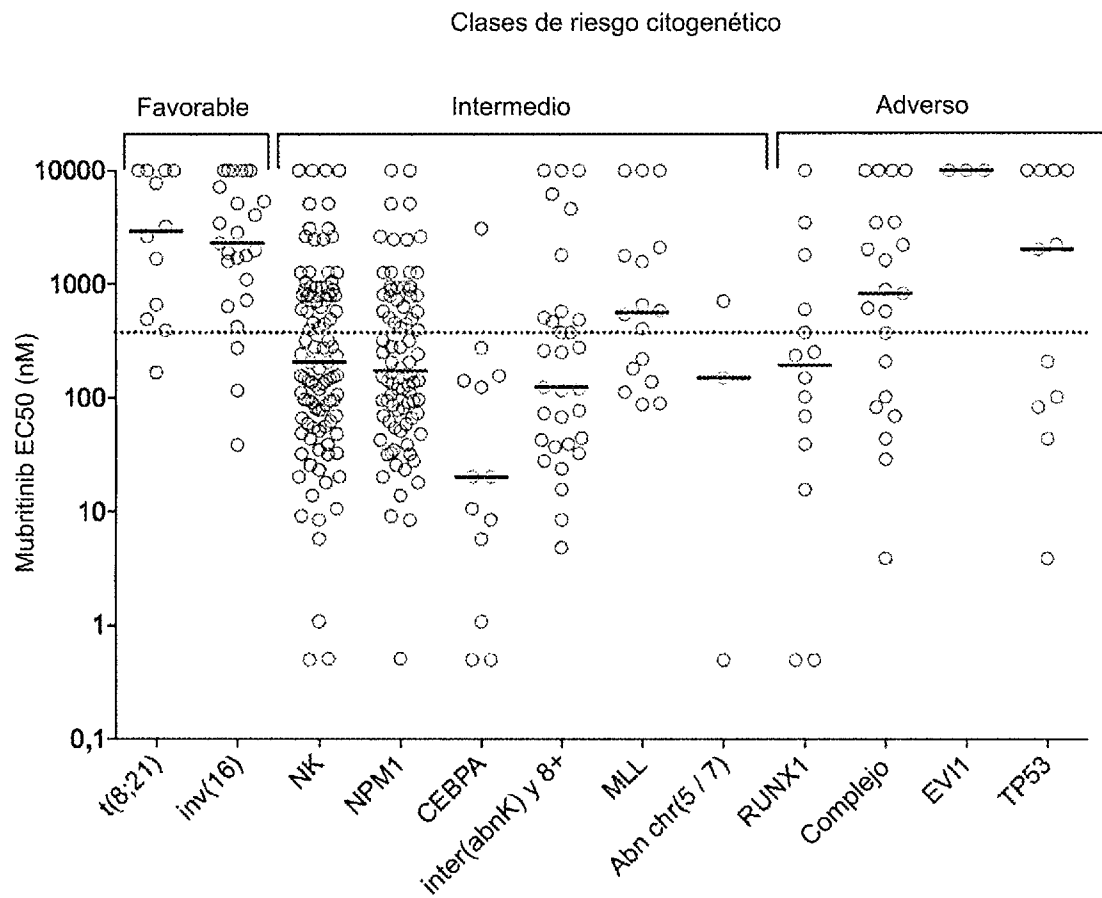


Figura 3E

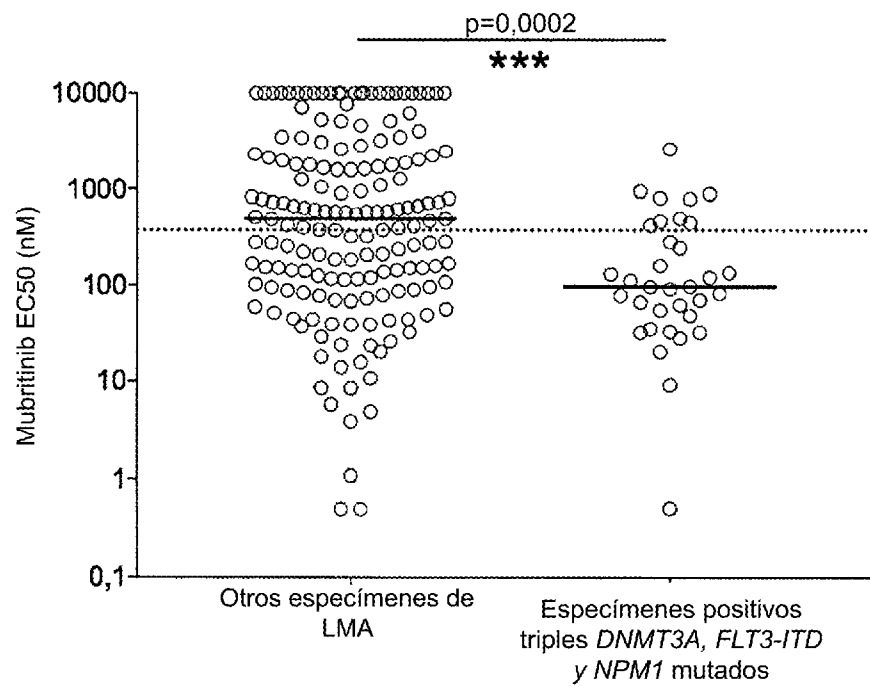


Figura 3F

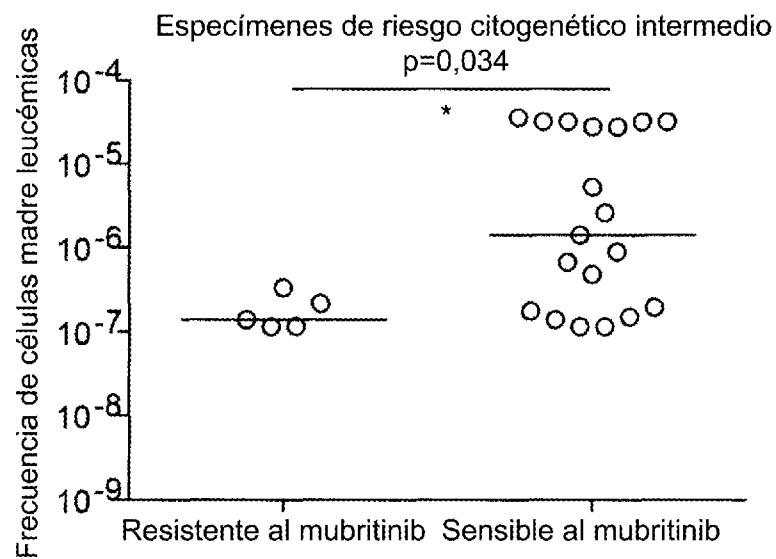


Figura 3G

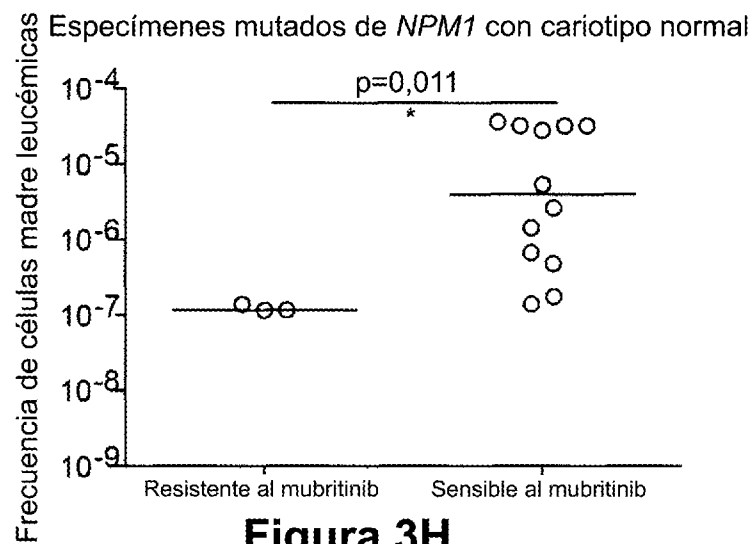


Figura 3H

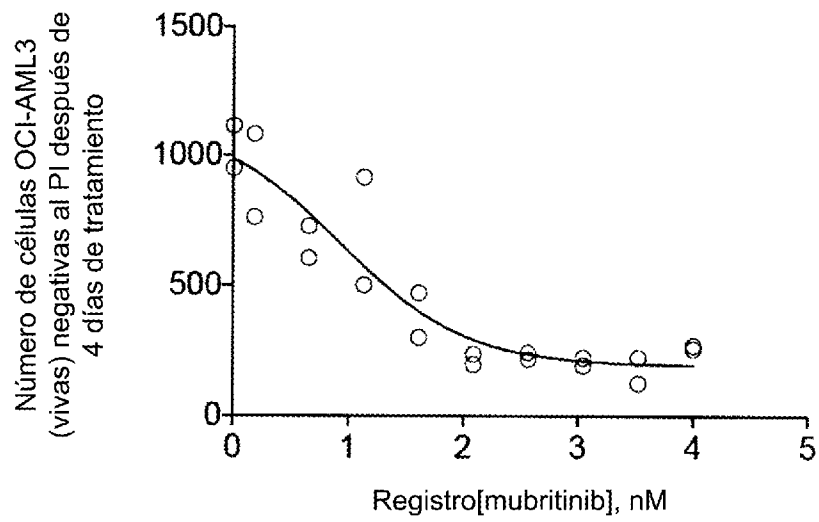


Figura 4A

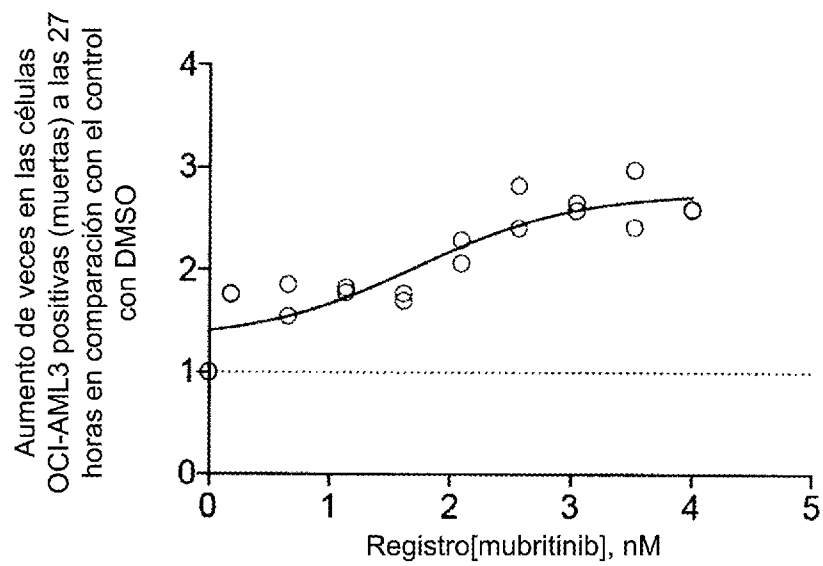


Figura 4B

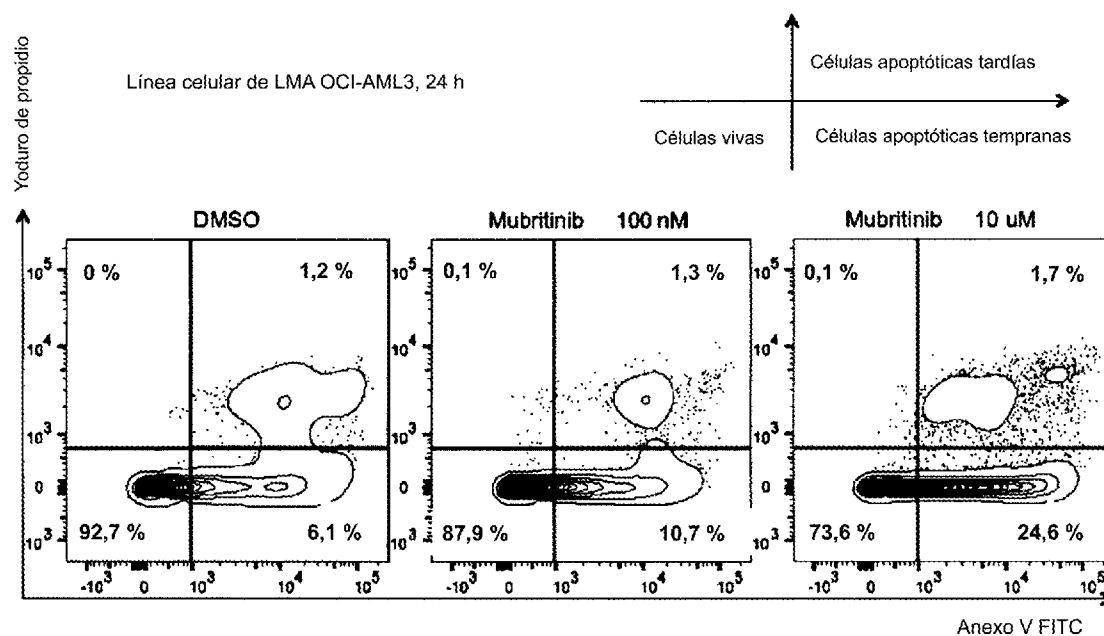


Figura 4C

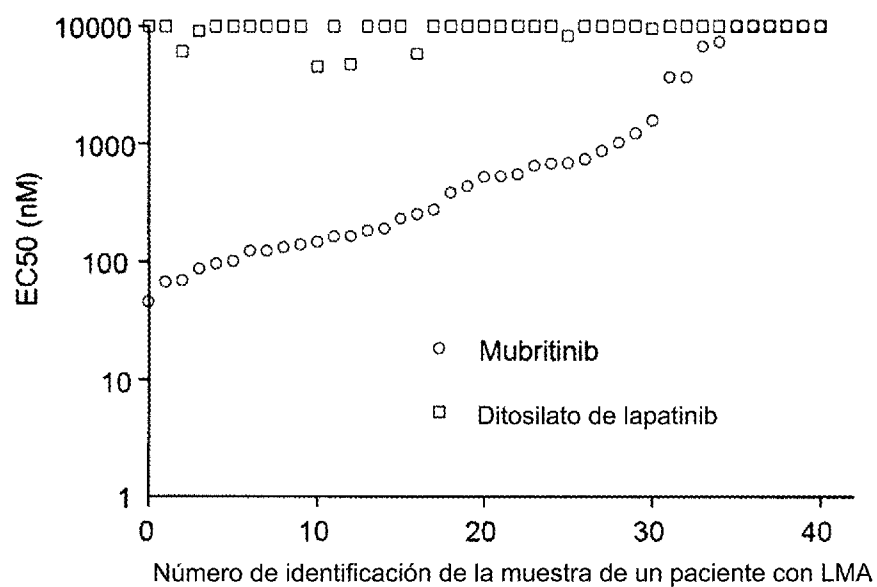


Figura 4D

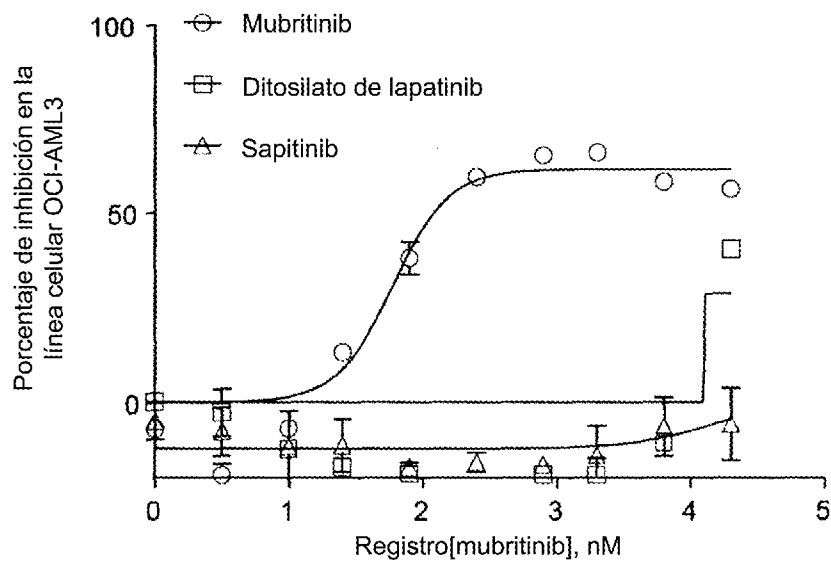


Figura 4E

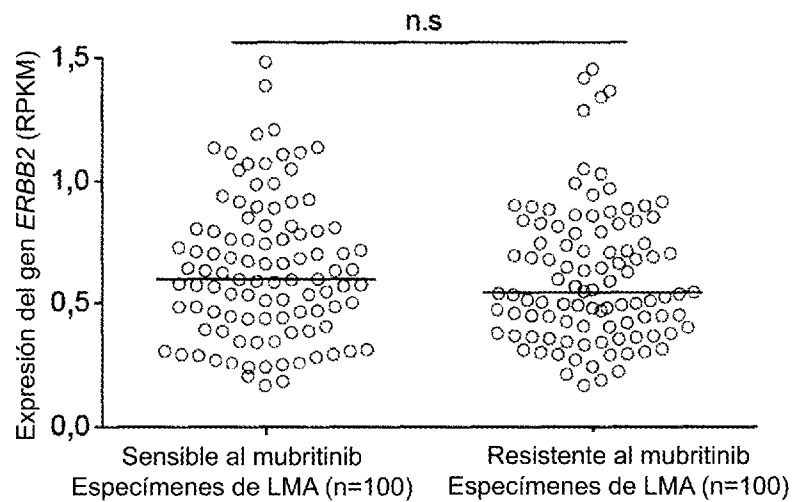


Figura 4F

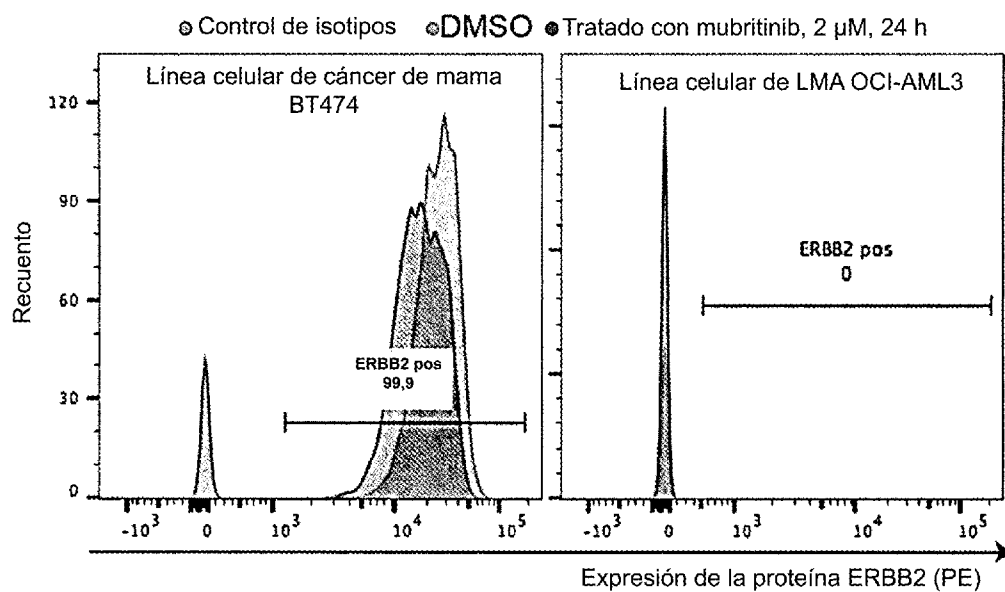


Figura 4G

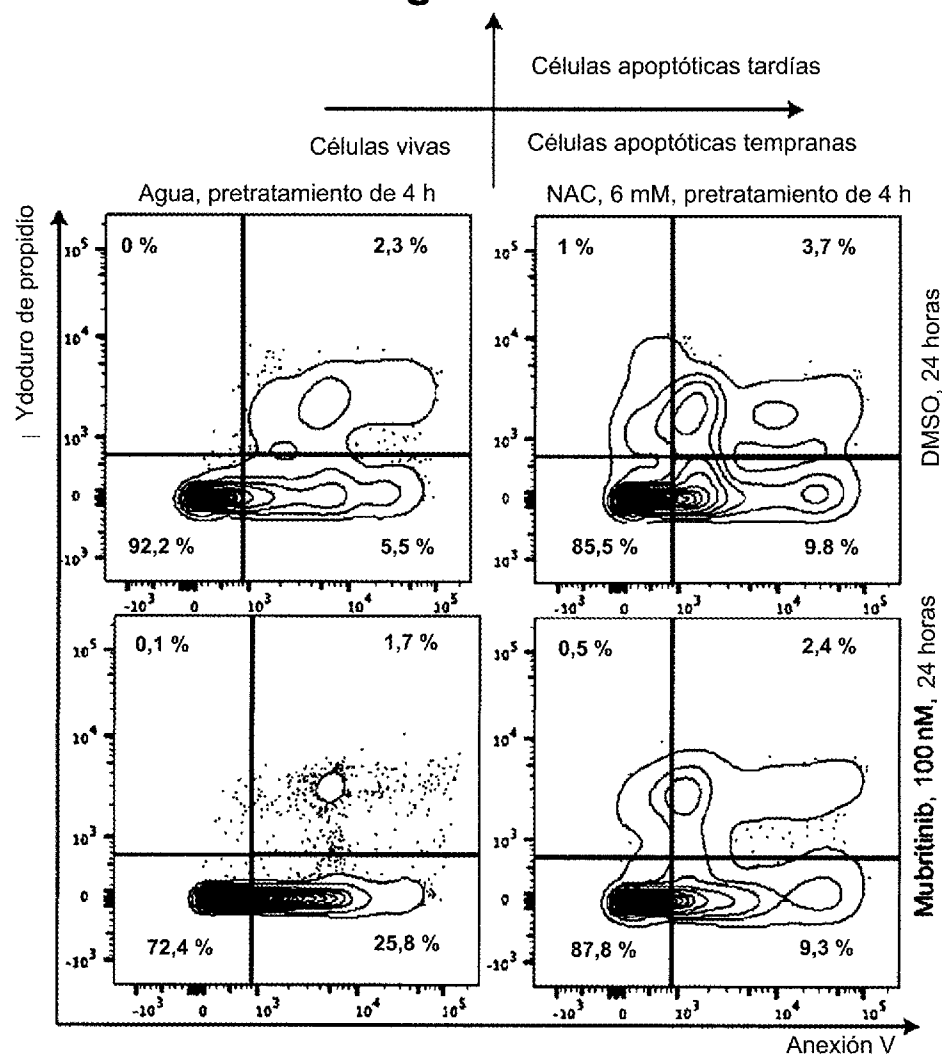


Figura 5A

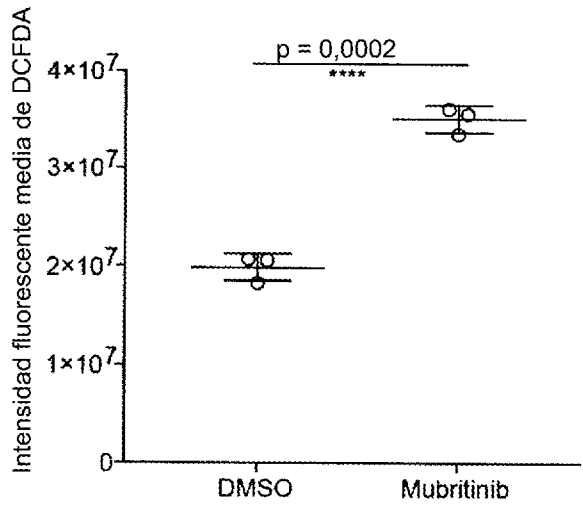


Figura 5B

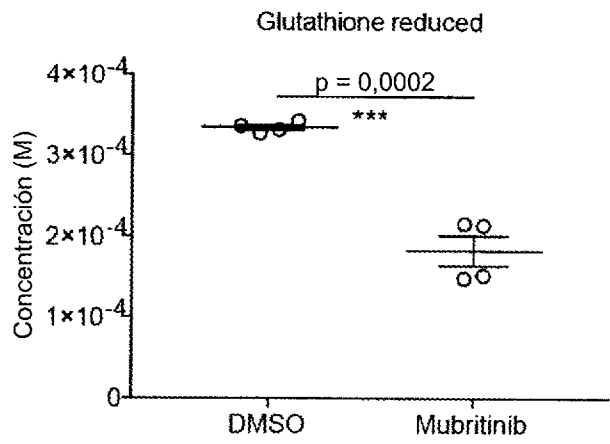


Figura 5C

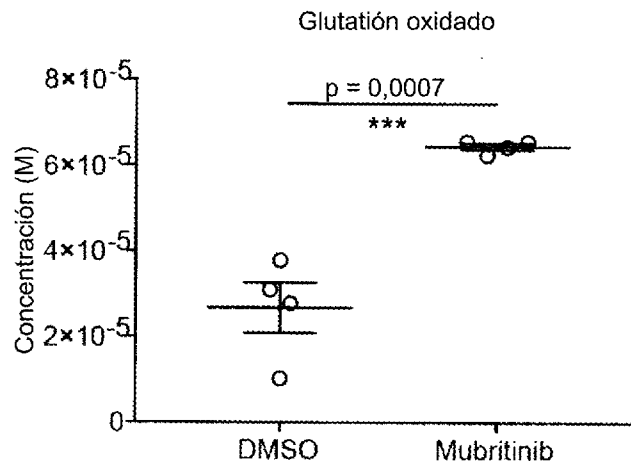


Figura 5D

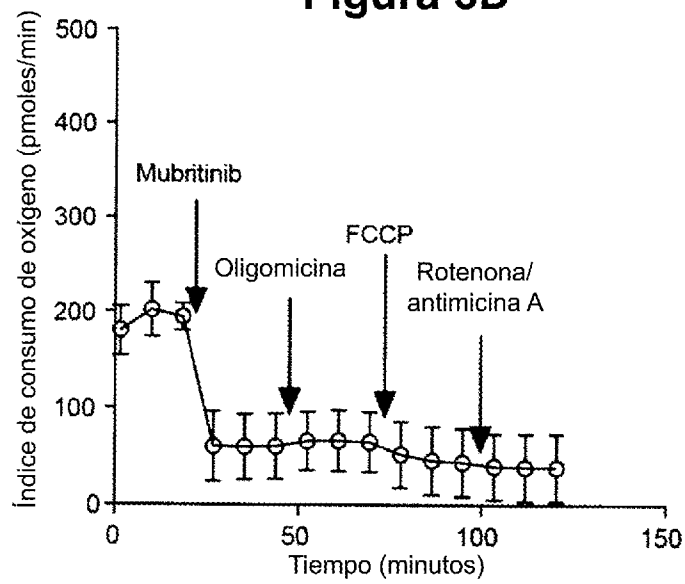


Figura 5E

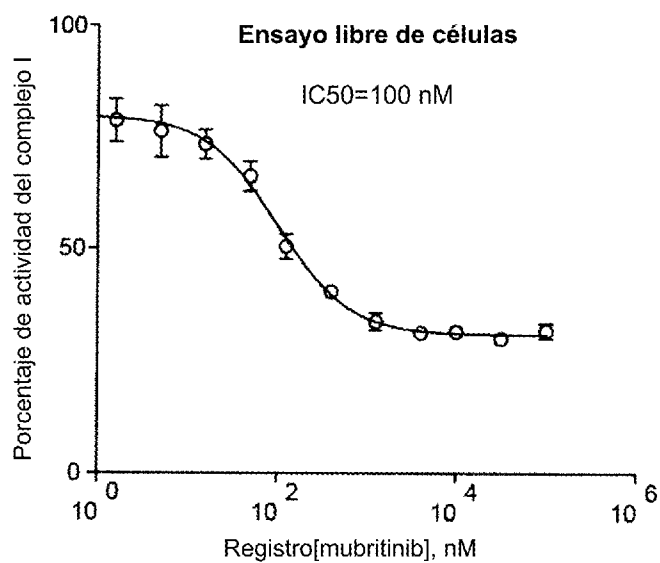


Figura 5F

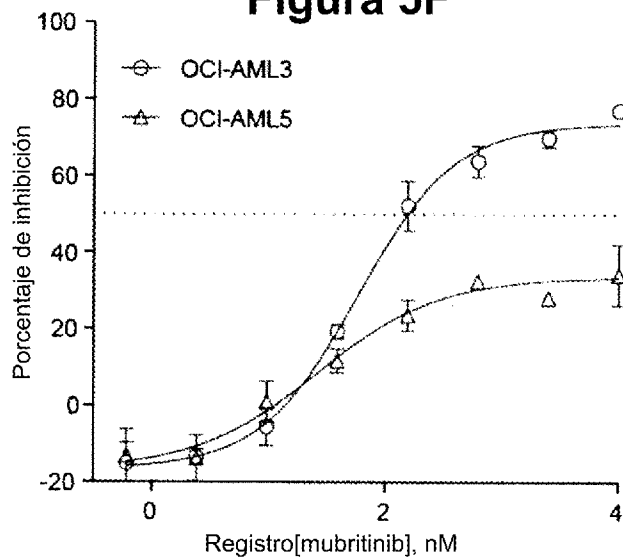


Figura 5G

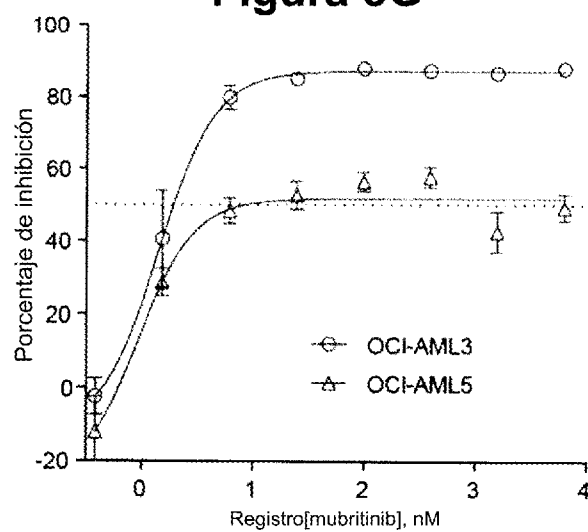


Figura 5H

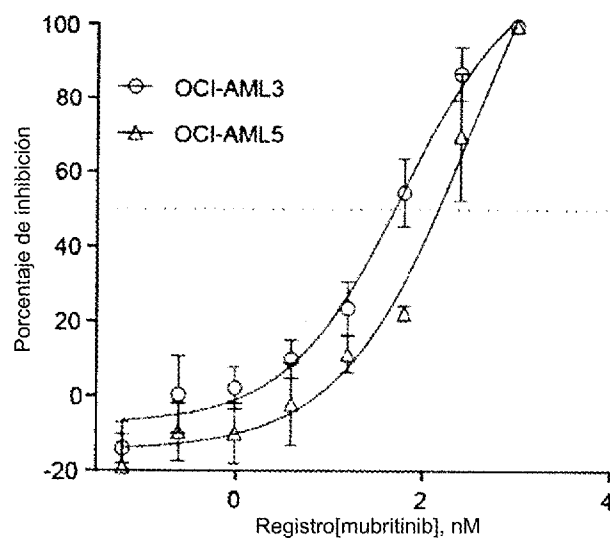


Figura 5I

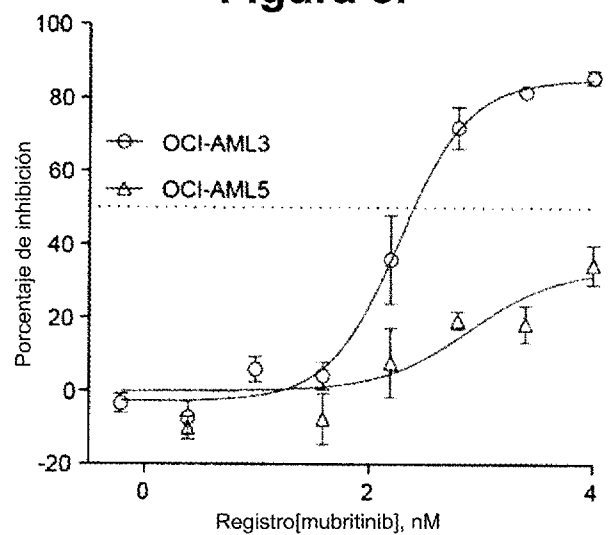


Figura 5J

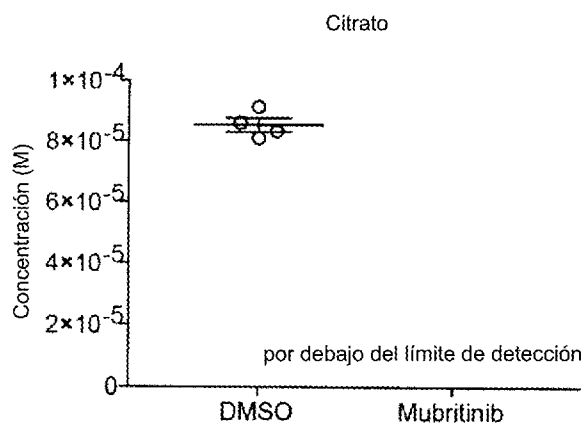


Figura 6A

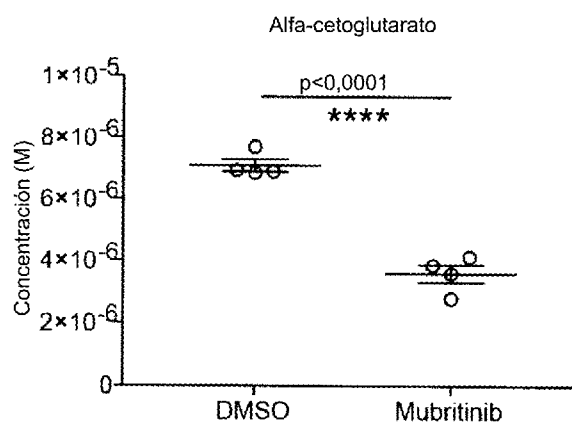
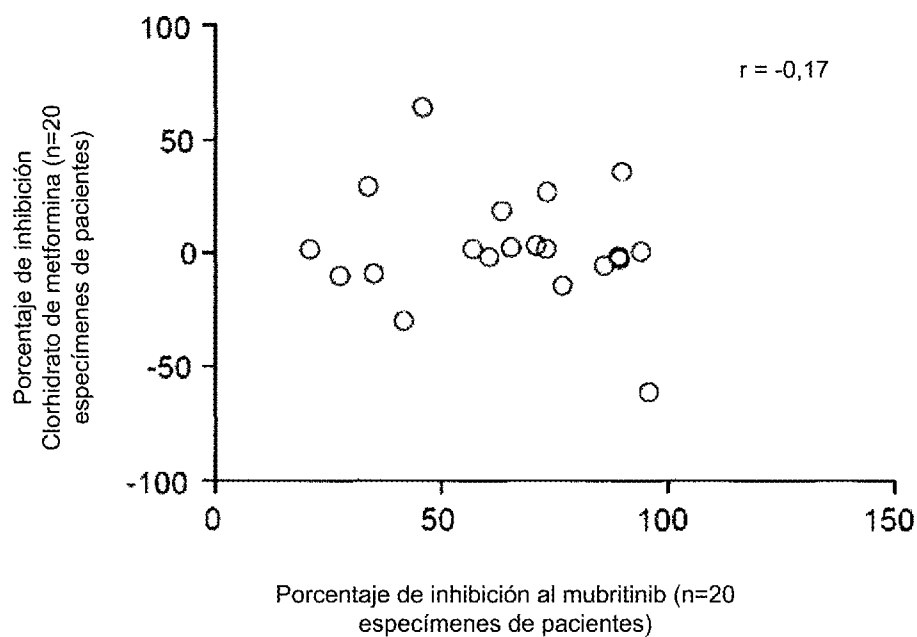
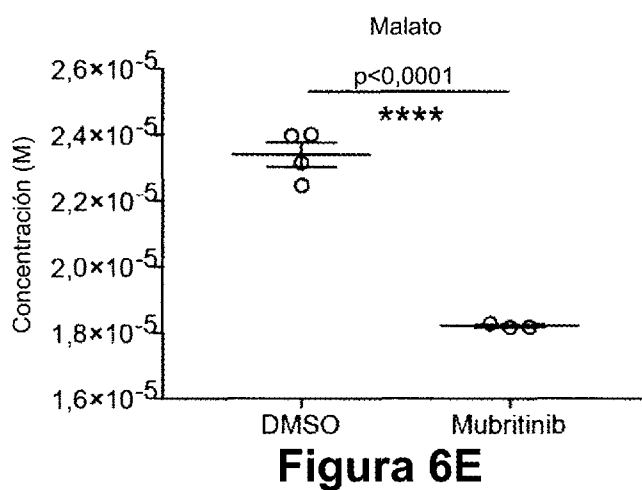
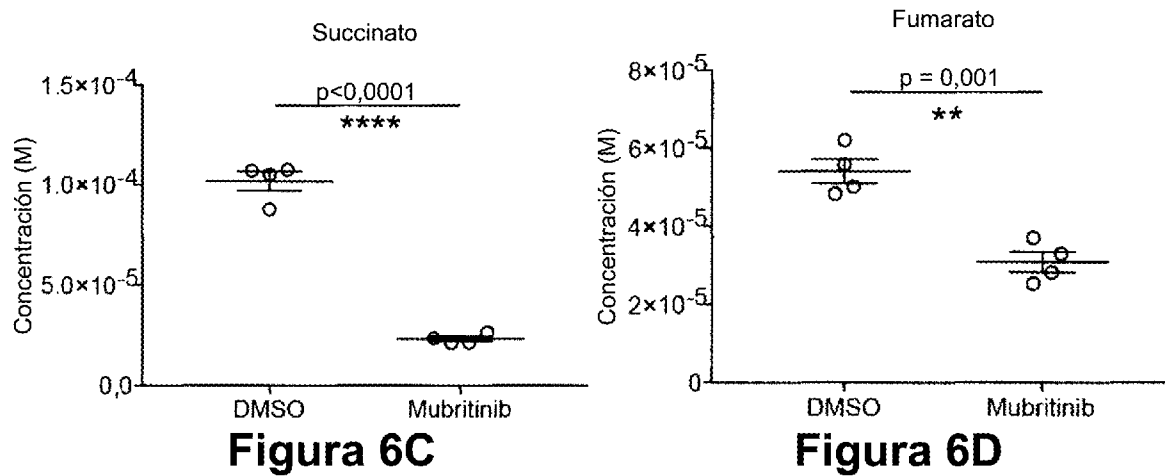


Figura 6B



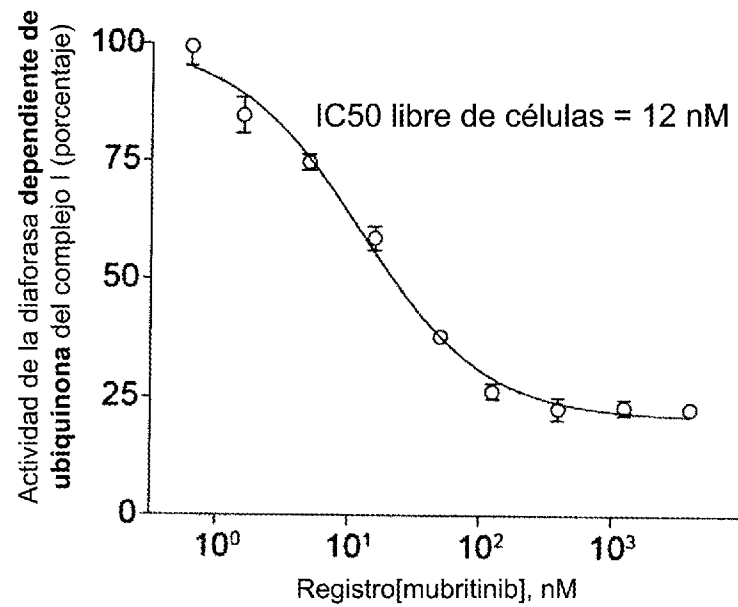


Figura 8A

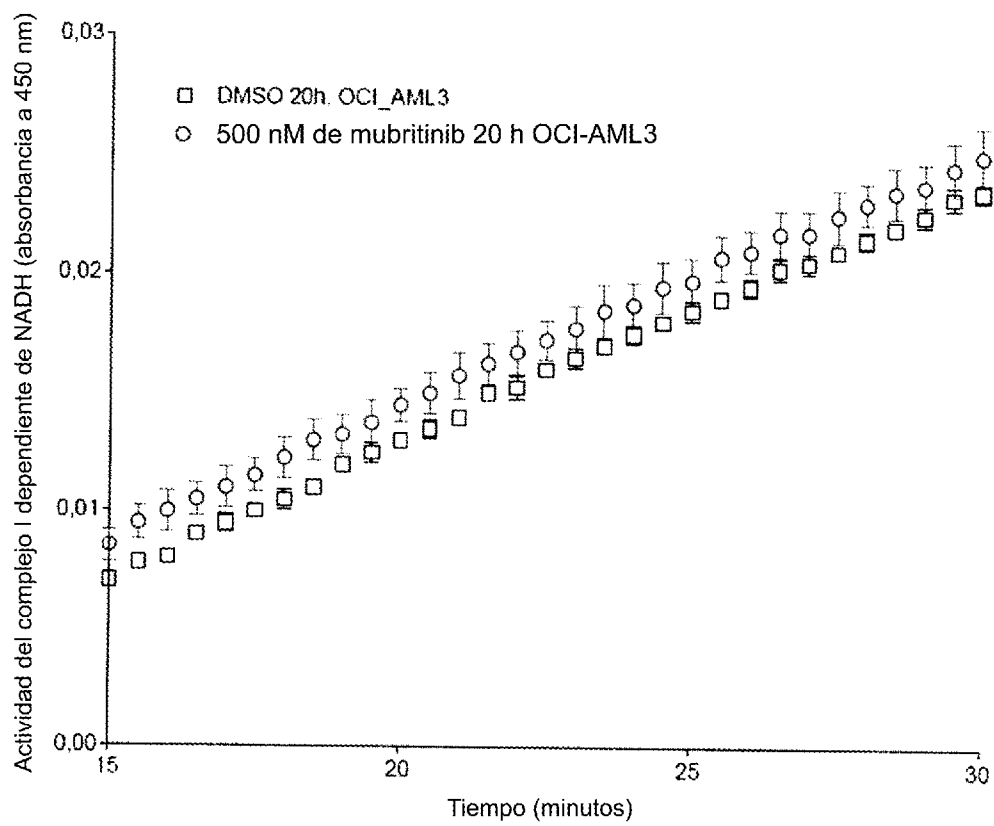
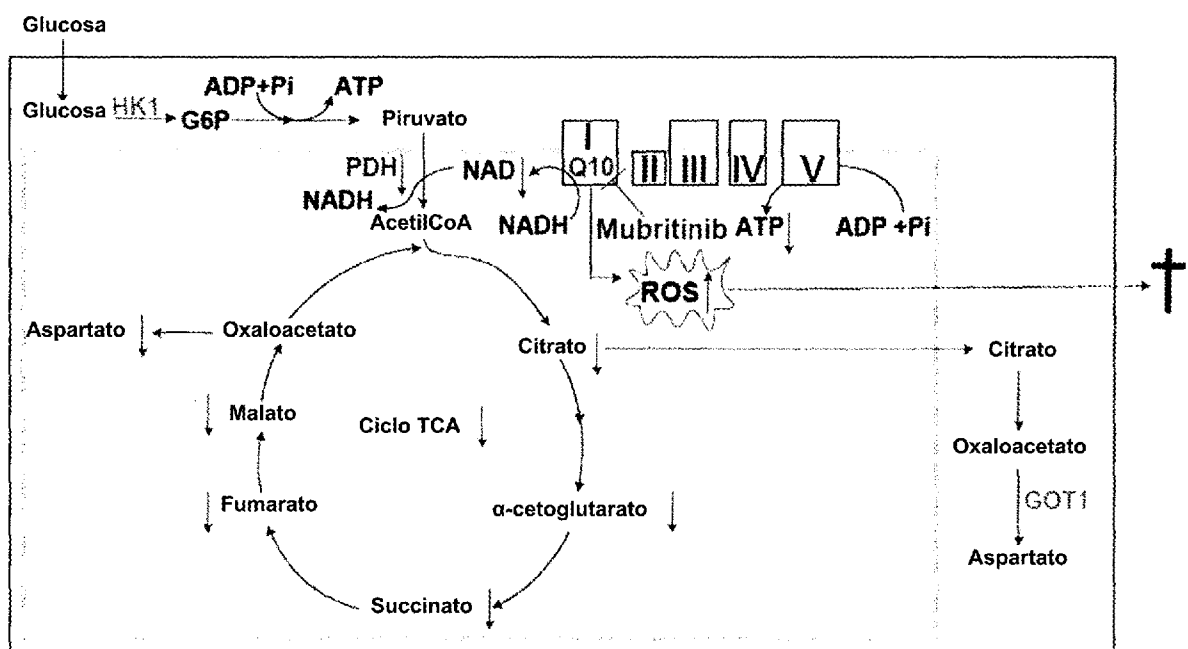


Figura 8B



Sitio de unión de la ubiquinona Q10



Complejos de cadenas de transferencia de electrones

Relación letal sintética con el tratamiento con mubritinib

Figura 9