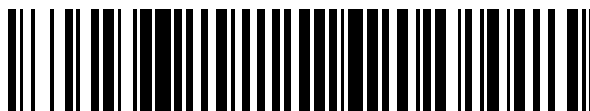


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 482**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4245 (2006.01)

C07D 271/08 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 06759438 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 1879573**

54 Título: **Moduladores de la indolamina 2,3-dioxigenasa y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

10.05.2005 US 679507 P

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

22.04.2013

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)
EXPERIMENTAL STATION, ROUTE 141 & HENRY
CLAY ROAD, BUILDING E336/225
WILMINGTON, DE 19880, US**

72 Inventor/es:

**COMBS, ANDREW P. y
YUE, EDDY W.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 401 482 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de la indolamina 2,3-dioxigenasa, y métodos de uso de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a moduladores de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como las composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El triptófano (Trp) es un aminoácido esencial requerido para la biosíntesis de proteínas, niacina y el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (serotonina). La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (también conocida como INDO o IDO) cataliza la primera y calificar la etapa limitadora en la degradación de L-triptófano a N-formil-quinurenina. En las células humanas, una disminución de Trp resultante de la actividad de IDO es un mecanismo efector antimicrobiano inducible interferón gamma prominente (IFN- γ). La estimulación de IFN- γ induce la activación de IDO, lo que conduce a una disminución de Trp, deteniendo de ese modo el crecimiento de dependientes patógenos intracelulares Trp tales como *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*. La actividad IDO también tiene un efecto antiproliferativo en muchas células tumorales, y la inducción de IDO se ha observado *in vivo* durante el rechazo de tumores alogénicos, indicando un posible papel de esta enzima en el proceso de rechazo del tumor (Daubener, et al., 1999, Adv. Exp. Med. Biol., 467: 517-24; Taylor, et al, 1991, FASEB J., 5: 2516-22).

[0003] Se ha observado que las células HeLa co-cultivadas con linfocitos de sangre periférica (PBL), adquieren un fenotipo inmunológico inhibitorio a través de la regulación de la actividad de IDO. Se creía que una reducción en la proliferación de PBL tras el tratamiento con interleucina-2 (IL-2) resultaba de la IDO liberada por las células tumorales en respuesta a la secreción de IFN γ por parte de los PBL. Este efecto fue revertido por el tratamiento con 1-metil-triptófano (1MT), un inhibidor específico del IDO. Se ha propuesto que la actividad de IDO en células tumorales puede servir para alterar las respuestas antitumorales (Logan, et al, 2002, Immunology, 105: 478-87).

[0004] Recientemente, una función inmunomoduladora de reducción de Trp ha despertado mucha atención. Varias líneas de prueba sugieren que IDO está implicada en la inducción de la tolerancia inmune. Estudios sobre el embarazo de mamíferos, resistencia del tumor, infecciones crónicas y enfermedades autoinmunes han demostrado que las células que expresan IDO pueden suprimir respuestas de células T y facilitar la tolerancia. El catabolismo Trp acelerado se ha observado en enfermedades y trastornos asociados con la activación celular inmune, tales como infección, malignidad, enfermedades autoinmunes y el SIDA, así como durante el embarazo. Por ejemplo, mayores niveles de IFNs y niveles elevados de metabolitos urinarios de Trp se han observado en enfermedades autoinmunes, se ha postulado que la depleción sistémica o local de Trp que se da en enfermedades autoinmunes pueden estar relacionados con los síntomas de degeneración y atrofia de estas enfermedades. En apoyo de esta hipótesis, se observaron altos niveles de IDO en células aisladas de la sinovia de las articulaciones artríticas. IFNs también son elevados en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el aumento de los niveles de IFN se asocia a un pronóstico que empeora. Por lo tanto, se propuso que IDO estaba inducido por la infección crónica por VIH, y se incrementa aún más por infecciones oportunistas, y que la pérdida crónica de Trp inicia mecanismos responsables de la caquexia, la demencia y la diarrea y posiblemente inmunosupresión de los pacientes de SIDA (Brown, et al., 1991, Adv. Exp. Med. Biol., 294: 425-35). Con este fin, recientemente se ha demostrado que la inhibición de IDO puede mejorar los niveles de virus de las células T específicas y, simultáneamente, reduce el número de macrófagos infectados por virus en un modelo de ratón de VIH (Portula et al., 2005, Blood, 106:2382-90).

[0005] Se cree que IDO juega un papel en los procesos de inmunosupresores para prevenir el rechazo del feto en el útero. Hace más de 40 años, se observó que, durante el embarazo, el embrión de mamífero genéticamente dispar sobrevive a pesar de lo que se puede predecir por parte de la inmunología de trasplante de tejidos (Medawar, 1953, Symp. Soc. Exp. Biol., 7: 320-38). La separación anatómica de la madre y el feto y la inmadurez antigénica del feto no puede explicar la supervivencia del aloinjerto fetal. La atención reciente se ha centrado en la tolerancia inmunológica de la madre. Debido a que IDO es expresada por células de sincitiotrofoblasto humanas y la concentración de triptófano sistémica cae durante el embarazo normal, se planteó la hipótesis de que la expresión de IDO en la interfaz fetal materna es necesaria para prevenir el rechazo inmunológico de los aloinjertos fetales. Para probar esta hipótesis, los ratones embarazados (con fetos singénicos o alogénicos) se expusieron a 1MT, y se observó un rápido rechazo de células T inducidas de todo cigoto alogénico. Así, mediante la catabolización de triptófano, el cigoto mamífero parece suprimir la actividad de células T y se defiende contra el rechazo, y el bloqueo del catabolismo del triptófano durante el embarazo murino permite que las células T maternas provoquen el rechazo del aloinjerto fetal (Munn, et al, 1998, Science 281: 1191-3).

[0006] Otra prueba de un mecanismo de resistencia tumoral inmune basada en la degradación del triptófano por IDO proviene de la observación de que la mayoría de tumores humanos expresan constitutivamente IDO, y que la expresión de IDO por parte de las células tumorales de ratón inmunogénicas impide su rechazo por parte de los ratones preinmunizados. Este efecto está acompañado por una falta de acumulación de células T específicas en el

sitio del tumor y puede ser parcialmente revertido por el tratamiento sistémico de ratones con un inhibidor de IDO, en ausencia de toxicidad apreciable. Por lo tanto, se sugiere que la eficacia de la vacunación terapéutica de pacientes con cáncer podría mejorarse con la administración concomitante de un inhibidor de IDO (Uyttenhove et al, 2003, Nature Med., 9:.. 1269-74). También se ha demostrado que el inhibidor de IDO, 1-MT, puede crear sinergia con agentes quimioterapéuticos para reducir el crecimiento de tumores en ratones, lo que sugiere que la inhibición de IDO también puede potenciar la actividad anti-tumoral de terapias citotóxicas convencionales (Muller et al., 2005, Nature Med., 11:312-9).

[0007] Un mecanismo que contribuye a la falta de respuesta inmunológica hacia tumores pueden ser la presentación de antígenos de tumor por parte de las APC huésped tolerogénicas. Un subconjunto de células humanas que expresan IDO y presentan antígeno (APC) que coexpresaban CD123 (IL3RA) y CCR6 e inhibían la proliferación de células T también se han descrito. Las células dendríticas positivas CD123 maduras e inmaduras suprimían la actividad de células T, y esta actividad supresora de IDO fue bloqueada por 1MT (Munn, et al, 2002, Science 297:.. 1867-70). También se ha demostrado que el tumor de ganglios linfáticos de drenaje de ratón (TDLNs) contienen un subconjunto de células dendríticas plasmacitoides (PDC) que expresan constitutivamente niveles inmunosupresores de IDO. A pesar de que incluye sólo el 0,5% de las células de los ganglios linfáticos, *in vitro*, estos PDC, suprimieron de manera potente las respuestas de células T a antígenos presentados por los mismos PDC y también, de manera dominante, suprimieron las respuestas de células T a terceros antígenos presentados por las APC no supresoras. Dentro de la población de PDC, la mayoría de la actividad funcional supresora mediada por IDO segregada con un nuevo subconjunto de PDC coexpresó el marcador de linaje B CD19. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que la supresión mediada por IDO por parte de PDC en TDLNs creaba un microambiente local que es un potente supresor de la respuesta de las células T huésped antitumorales (Munn, et al., 2004, J. Clin. Invest, 114 (2):.. 280-90).

[0008] IDO degrada el resto indol de triptófano, la serotonina y la melatonina, e inicia la producción de metabolitos inmunorreguladores y neuroactivos, conocidos colectivamente como kinureninas. Reduciendo localmente el triptófano y aumentando las kinureninas proapoptóticas, la IDO expresada por las células dendríticas (DCs) puede afectar enormemente a y supervivencia proliferación de células T. La Inducción de IDO en DCs podría ser un mecanismo común de tolerancia delecional impulsado por las células T reguladoras. Debido a que se puede esperar que tales respuestas tolerogénicas operen en una variedad de condiciones fisiopatológicas, el metabolismo y la producción de triptófano quinurenina podría representar una interfaz crucial entre los sistemas inmune y nervioso (. Grohmann, et al, 2003, Trends. Immunol, 24:.. 242-8). En estados de activación inmune persistente, la disponibilidad de suero libre de Trp se ve disminuida y, como consecuencia de la producción reducida de serotonina, las funciones serotoninérgicas también pueden verse afectadas (Wirleitner, et al., 2003, Curr. Med. Chem., 10:.. 1581-91).

[0009] Curiosamente, se ha observado que la administración de interferón- α induce efectos secundarios neuropsiquiátricos; tales como síntomas depresivos y cambios en la función cognitiva. La directa sobre la neurotransmisión serotoninérgica puede contribuir a estos efectos secundarios. Además, ya que la activación IDO conduce a niveles reducidos de triptófano, el precursor de la serotonina (5-HT), IDO puede jugar un papel en estos efectos secundarios neuropsiquiátricos mediante la reducción de la síntesis central de 5-HT. Además, los metabolitos quinurenina tales como 3-hidroxi-quinurenina (3-OH-KYN) y ácido quinolínico (QUIN) tienen efectos tóxicos sobre la función cerebral. 3-OH-KYN es capaz de producir estrés oxidativo mediante el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), y QUIN puede producir sobreestimulación del hipocampo de N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que conduce a la apoptosis y la atrofia del hipocampo. Tanto la sobreproducción de ROS como la atrofia del hipocampo causado por la sobreestimulación de NMDA se han asociado con la depresión (Wichers y Maes, 2004, J. Neurosci Psiquiatría, 29: 11-17.). Así, la actividad de IDO puede jugar un papel importante en la depresión.

[0010] Los inhibidores de moléculas pequeñas de IDO se están desarrollando para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con IDO tales como las descritos anteriormente. Por ejemplo, la publicación PCT WO 99/29310 informa sobre los métodos para alterar inmunidad mediada por células T que incluye la alteración extracelular local de las concentraciones de triptófano y metabolitos de triptófano, utilizando un inhibidor de IDO, tales como 1-metil-DL-triptófano, p-(3-benzofuranilo)-DL-alanina, p-[3-benzo(b)tienil]-DL-alanina, y 6-nitro-L-triptófano-) (Munn, 1999). En el documento WO 03/087347, también publicado como Patente Europea 1501918, se encuentran las modalidades para que las células que presentan antígeno aumenten o reduzcan la tolerancia de las células T (Munn, 2003). Los compuestos que tienen actividad inhibidora indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) se muestran además en el documento WO 2004/094409, y Publicación de Solicitud de Patente US N° 2004/0234623 se refiere a métodos de tratamiento de un sujeto con un cáncer o una infección administrando un inhibidor de indolamina-2,3-dioxigenasa en combinación con otras modalidades terapéuticas.

[0011] En vista de los datos experimentales que indican un papel para IDO en la inmunosupresión, la resistencia y/o rechazo al tumor, las infecciones crónicas, infección por VIH, el SIDA (incluyendo sus manifestaciones tales como la caquexia, demencia y diarrea), enfermedades autoinmunes o trastornos (como artritis reumatoide), y tolerancia inmunológica y prevención del rechazo del feto en el útero, son convenientes los agentes terapéuticos dirigidos a la supresión de la degradación del triptófano mediante la inhibición de la actividad IDO. Los inhibidores de la IDO se pueden utilizar para activar las células T y por lo tanto mejorar la activación de las células T cuando las células T

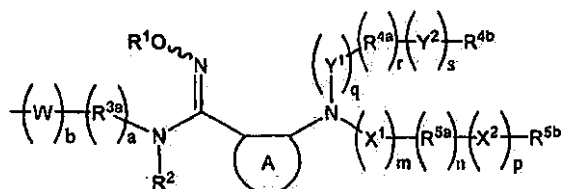
sean suprimidas por el embarazo, una malignidad o un virus tal como el VIH. La inhibición de IDO también puede ser una estrategia de tratamiento importante para pacientes con enfermedades neurológicas o neuropsiquiátricas o trastornos como la depresión. Los compuestos, composiciones y métodos en este documento ayudarán a satisfacer la necesidad actual de moduladores IDO.

5

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0012] La presente invención proporciona, entre otras cosas, los compuestos de Fórmula I:

10

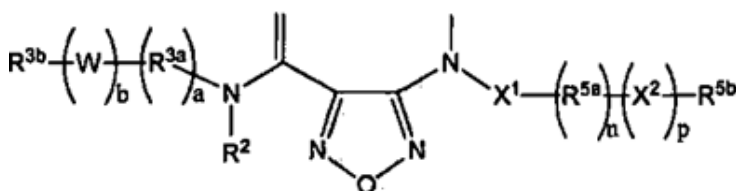


15

20 o formas de sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

[0013] La presente invención proporciona además composiciones que incluyen un compuesto de Fórmula.

25



30

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma forma.

[0014] La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] La presente invención proporciona además métodos para modular la actividad enzimática de IDO ex vivo incluyendo la puesta en contacto de un compuesto de Fórmula I con IDO.

[0016] La presente invención proporciona además métodos de tratamiento de enfermedades asociadas a IDO, incluyendo, por ejemplo, cáncer, infección viral, depresión, trastorno neurodegenerativo, trauma, cataratas relacionadas con la edad, rechazo de trasplante de un órgano, o una enfermedad autoinmune, que incluye administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

[0017] La presente invención además proporciona métodos de alteración de los niveles extracelulares de triptófano en un mamífero incluyendo la administración al mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

[0018] La presente invención proporciona además métodos de inhibición de inmunosupresión, tales como la inmunosupresión mediada por IDO, en un paciente incluyendo la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

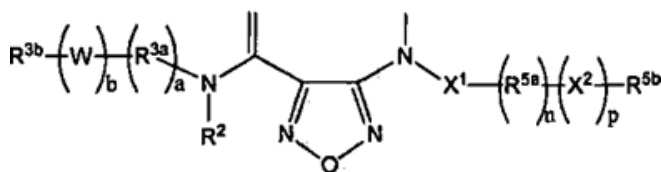
[0019] La presente invención proporciona además un compuesto de la invención, o una sal o profármaco del mismo, para uso en terapia.

[0020] La presente invención proporciona además un compuesto de la invención, o una sal o profármaco del mismo, para su uso en la preparación de un medicamento para uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0021] La presente invención proporciona, entre otras cosas, los compuestos de fórmula:

5



10

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

15

W, X¹ y X² se seleccionan independientemente entre (CR^aR^b)_t, (CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)O(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(S)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(S)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)₂(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)₂NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uNR^c(CR^aR^b)_v, y (CR^aR^b)_uC(=NR^d)NR^c(CR^aR^b)_v;

R² es H, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇;

20

R^{3a} y R^{5a} se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)R^{f1}, NR⁹¹C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, p(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹¹R^{b1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹¹R^{h1};

25

R^{3b} es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)R^{f1}, NR⁹¹C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹¹R^{h1};

30

R^{5b} es H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo donde dicho C₁₋₈ alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo esta cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente elegidos entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)R^{f1}, NR⁹¹C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹¹R^{h1};

35

Cy¹ y Cy² son independientemente seleccionados entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{e3}, SR^{e3}, C(O)R^{f3}, C(O)NR⁹³R^{h3}, C(O)OR^{e3}, OC(O)R^{f3}, OC(O)NR⁹³R^{h3}, NR⁹³R^{h3}, NR⁹³C(O)R^{h3}, NR⁹³C(O)OR^{e3}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f3})₂, P(OR^{e3})₂, P(O)R^{e3}R^{f3}, P(O)OR^{e3}OR^{f3}, S(O)R^{f3}, S(O)NR⁹³R^{h3}, S(O)₂R^{f3}, y S(O)₂NR⁹³R^{h3};

40

Ra y Rb se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO₂, OR^{e4}, SR^{e4}, C(O)R^{f4}, C(O)NR⁹⁴R^{h4}, C(O)OR^{e4}, OC(O)R^{f4}, OC(O)NR⁹⁴R^{h4}, NR⁹⁴R^{h4}, NR⁹⁴C(O)R^{h4}, NR⁹⁴C(O)OR^{e4}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f4})₂, P(OR^{e4})₂, P(O)R^{e4}R^{f4}, P(O)OR^{e4}OR^{f4}, S(O)R^{f4}, S(O)NR⁹⁴R^{h4}, S(O)₂R^{f4}, y S(O)₂NR⁹⁴R^{h4};

45

R^c es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

R^d es H, OR^{d1}, CN o NO₂;

R^{d1} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

50

R^{e1}, R^{e3}, y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo;

R^{f1}, R^{f3}, y R^{f4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

55

R^{g1}, R^{g3}, y R^{g4} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, y cicloalquilalquilo;

R^{h1}, R^{h3}, y R^{h4} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, y cicloalquilalquilo;

60

o R^{g1} y R^{h1} o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de 4, 5, 6 o 7 miembros de heterocicloalquilo;

o R^{g3} y R^{h3} o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de 4, 5, 6 o 7 miembros de heterocicloalquilo;

o R^{g4} y R^{h4} o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de 4, 5, 6 o 7 miembros de heterocicloalquilo;

65

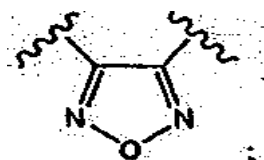
Rⁱ es H, CN, o NO₂;

a es 0 o 1;

b es 0 o 1;

m es 0 o 1;
 n es 0 o 1;
 p es 0 o 1;
 r es 0 o 1;
 s es 0 o 1;
 t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

10 **[0022]** En algunas realizaciones, cuando el anillo A es



15

20

R^2 es H;

$-(Y^1)_q-(R^{4a})_r-(Y^2)_s-R^{4b}$ es H; y $-(X^1)_m-(R^{5a})_n-(X^2)_p-R^{5b}$ es H;

25 entonces $-(R^{3a})_a-(W)-R^{3b}$ es distinto de:

- i) fenilo, 4-yodofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2,4-dimetilfenil, 2,6-dimetilfenil, 2,5-dimetilfenil, 3,4 - dimetilfenilo, 2-metoxifenilo, o 2-dimetilamino-5-nitrofenil;
- ii) $CH_2CH_2NR^X R^Y$, en el que cada R^X y R^Y es, independientemente, H, etilo, -C(O)-oxadiazol opcionalmente sustituido con amino, o fenilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente que es nitro; o
- iii) alquilo C₁₋₃, -C(O)-(haloalquilo C₁₋₄), naftilo o bencilo.

30

35

[0023] En algunas realizaciones de esta divulgación, cuando el anillo A es fenilo que tiene al menos dos sustituyentes que son metilo;

$-(Y^1)_q-(R^{4a})_r-(Y^2)_s-R^{4b}$ es H; y
 $(X^1)_m-(R^{5a})_n-(X^2)_p-R^{5b}$ es H;

entonces $-(R^{3a})_a-(W)-R^{3b}$ es distinto del fenilo no sustituido.

40

[0024] En algunas realizaciones de esta divulgación, cuando el anillo A es fenilo que tiene al menos un sustituyente que es nitro;

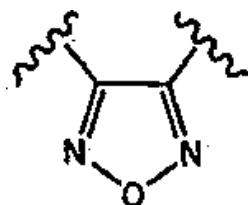
$-(Y^1)_q-(R^{4a})_r-(Y^2)_s-R^{4b}$ es H; y $-(X^1)_m-(R^{5a})_n-(X^2)_p-R^{5b}$ es H;

45

entonces, $-(R^{3a})_a-(W)-R^{3b}$ es distinto de pirazolilo sustituido con alquilo C₁₋₄.

[0025] En algunas realizaciones de esta divulgación, cuando el anillo A es

50



55

R^2 es H;

60

$-(Y^1)_q-(R^{4a})_r-(Y^2)_s-R^{4b}$ es H; y
 $(X^1)_m-(R^{5a})_n-(X^2)_p-R^{5b}$ es H;

entonces, $-(R^{3a})_a-(W)-R^{3b}$ es distinto de:

65

- i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄;

ii) $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, en el que cada uno de R^x y R^y es, independientemente, H, alquilo C_{1-4} , -C(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido con amino, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 nitros 1 o 2 o halos; o
 iii) alquilo C_{1-4} , $\text{-C(O)-(C}_{1-4}\text{haloalquilo)}$, naftilo o bencilo.

5 **[0026]** En algunas realizaciones de esta divulgación, cuando r es 0, entonces la suma de q y s es 0 o 1.

[0027] En algunas realizaciones de esta divulgación, cuando n es 0, entonces la suma de m y p es 0 o 1.

10 **[0028]** En algunas realizaciones de esta divulgación, el Anillo A es heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 .

[0029] En algunas realizaciones de esta divulgación, el anillo A es heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 .

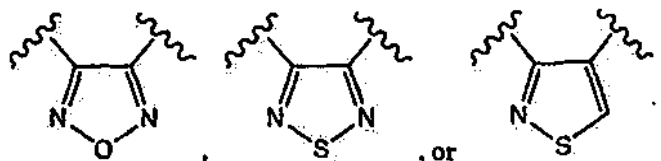
15 **[0030]** En algunas realizaciones de esta divulgación, el anillo A es heterociclilo de 5 miembros, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 .

20 **[0031]** En algunas realizaciones de esta divulgación, el anillo A es de heterociclilo de 5 miembros, que contiene al menos un anillo de formación de átomo de N y el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 .

[0032] En algunas realizaciones de esta divulgación, el anillo A es heterociclilo de 5 miembros, que contiene al menos un anillo de formación de átomo de O y el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 .

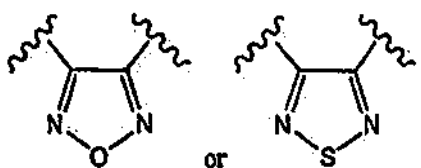
25 **[0033]** En algunas realizaciones de esta divulgación, el anillo A es heterociclilo de 5 miembros, que contiene al menos un anillo que forma átomo de O y que contiene al menos un anillo de formación de átomo de N, y el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 .

[0034] En algunas realizaciones de esta divulgación, el anillo A es



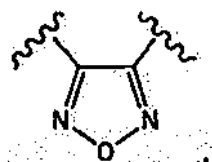
30

[0035] En algunas realizaciones de esta divulgación, el anillo A es



35

[0036] En algunas realizaciones de la presente divulgación, el anillo A es



40

[0037] En algunas realizaciones de la presente divulgación, R^1 es H, C(O)R^7 , C(O)OR^5 , alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilalquilo.

45 **[0038]** En algunas realizaciones de la presente divulgación, R^1 es H, C(O)R^7 , $\text{C(O)NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, o C(O)OR^8 .

[0039] En algunas realizaciones, R^1 es H, C(O)R^7 , o C(O)OR^8 .

$\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{\text{h}1}$, $\text{NR}^1\text{R}^{\text{h}1}$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}1}$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}1}$, $\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^1\text{R}^{\text{h}1}$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{=NR}^i)\text{NR}^1\text{R}^{\text{h}1}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{f}1})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{e}1})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}1}\text{R}^{\text{f}1}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}1}\text{OR}^{\text{f}1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{f}1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{\text{h}1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}1}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^{\text{h}1}$.

5 **[0051]** En algunas realizaciones, W es $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_t$, $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{O}(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$, $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$, $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^o$ $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$, o $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$.

[0052] En algunas realizaciones, W es $\text{CR}^{\text{aR}^b})_t$ o $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{O}(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$,

10 **[0053]** En algunas realizaciones, Y¹ es $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_t$, $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$, $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$, o $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$.

[0054] En algunas realizaciones, Y¹ es $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_t$ o $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$.

15 **[0055]** En algunas realizaciones, X¹ es $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_t$, $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$, $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$, o $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$.

[0056] En algunas realizaciones, X¹ es $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_t$ o $(\text{CR}^{\text{aR}^b})_u\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{aR}^b})_v$.

20 **[0057]** En algunas realizaciones, R^{4a} es alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, o alquino C₂₋₈, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR¹R^{h1}, NR¹C(O)NR¹R^{h1}, NR¹R^{h1}, NR¹C(O)R^{f1}, NR¹C(O)OR^{e1}, C(=NR¹)NR¹R^{h1}, NR¹C(=NR¹)NR¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, p(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR¹R^{h1}.

25 **[0058]** En algunas realizaciones, R^{4a} es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR¹R^{h1}, NR¹C(O)NR¹R^{h1}, NR¹R^{h1}, NR¹C(O)R^{f1}, NR¹C(O)OR^{e1}, C(=NR¹)NR¹R^{h1}, NR¹C(=NR¹)NR¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, p(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR¹R^{h1}.

30 **[0059]** En algunas realizaciones, R^{5a} es alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, o alquino C₂₋₈, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR¹R^{h1}, NR¹C(O)NR¹R^{h1}, NR¹R^{h1}, NR¹C(O)R^{f1}, NR¹C(O)OR^{e1}, C(=NR¹)NR¹R^{h1}, NR¹C(=NR¹)NR¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, p(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR¹R^{h1}.

35 **[0060]** En algunas realizaciones, R^{5a} es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR¹R^{h1}, NR¹C(O)NR¹R^{h1}, NR¹R^{h1}, NR¹C(O)R^{f1}, NR¹C(O)OR^{e1}, C(=NR¹)NR¹R^{h1}, NR¹C(=NR¹)NR¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, p(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR¹R^{h1}.

40 **[0061]** En algunas realizaciones, R^{4b} es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₆, o alquino C₂₋₈, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR¹R^{h1}, NR¹C(O)NR¹R^{h1}, NR¹R^{h1}, NR¹C(O)R^{f1}, NR¹C(O)OR^{e1}, C(=NR¹)NR¹R^{h1}, NR¹C(=NR¹)NR¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR¹R^{h1}.

45 **[0062]** En algunas realizaciones, R^{4b} es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR¹R^{h1}, NR¹C(O)NR¹R^{h1}, NR¹R^{h1}, NR¹C(O)R^{f1}, NR¹C(O)OR^{e1}, C(=NR¹)NR¹R^{h1}, NR¹C(=NR¹)NR¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR¹R^{h1}.

50 **[0063]** En algunas realizaciones, R^{4b} es H.

[0064] En algunas realizaciones, R^{5b} es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂,

OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR9^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)R^{f1}$, $NR9^1C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR9^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR9^1R^{h1}$.

5 **[0065]** En algunas realizaciones, R^{5b} es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR9^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)R^{f1}$, $NR9^1C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR9^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR9^1R^{h1}$.

10 **[0066]** En algunas realizaciones, R^{5b} es H.

15 **[0067]** En algunas realizaciones, R^{4b} es H y R^{5b} es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR9^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)R^{f1}$, $NR9^1C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR9^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR9^1R^{h1}$.

20 **[0068]** En algunas realizaciones, R^{4b} es H y R^{5b} es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR9^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(O)R^{f1}$, $NR9^1C(O)OR^{e1}$, $C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $NR9^1C(=NR^i)NR9^1R^{h1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR9^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR9^1R^{h1}$.

25 **[0069]** En algunas realizaciones de la presente invención, $-(Y^1)_q-(R^{4a})_r-(Y^2)_a-R^{4b}$ es H and $-(X^1)_m-(R^{5a})_n-(X^2)_p-R^{5b}$ es H.

[0070] En algunas realizaciones, a y b son ambos 0.

[0071] En algunas realizaciones de la presente invención, r y s son ambos 0.

30 **[0072]** En algunas realizaciones de la presente invención, q, r, s y son todos 0.

[0073] En algunas realizaciones, n y p son ambos 0.

[0074] En algunas realizaciones, a es 0.

[0075] En algunas realizaciones, a es 1.

[0076] En algunas realizaciones, b es 0.

[0077] En algunas realizaciones, b es 1.

35 **[0078]** En algunas realizaciones de la presente invención, q es 0.

[0079] En algunas realizaciones de la presente invención, q es 1.

[0080] En algunas realizaciones de la presente invención, r es 0.

[0081] En algunas realizaciones de la presente invención, r es 0.

[0082] En algunas realizaciones de la presente invención, r es 1.

40 **[0083]** En algunas realizaciones de la presente invención, s es 0.

[0084] En algunas realizaciones de la presente invención, s es 1.

[0085] En algunas realizaciones de la presente invención, m es 0.

[0086] En algunas realizaciones, m es 1.

[0087] En algunas realizaciones, n es 0.

45 **[0088]** En algunas realizaciones, n es 1.

[0089] En algunas realizaciones, p es 0.

[0090] En algunas realizaciones, p es 1.

[0091] En algunas realizaciones, t es 1.

[0092] En algunas realizaciones, t es 2.

50 **[0093]** En algunas realizaciones, t es 3.

[0094] En algunas realizaciones, t es 4.

[0095] En algunas realizaciones, u es 0.

[0096] En algunas realizaciones, u es 1.

[0097] En algunas realizaciones, u es 2.

55 **[0098]** En algunas realizaciones, u es 3.

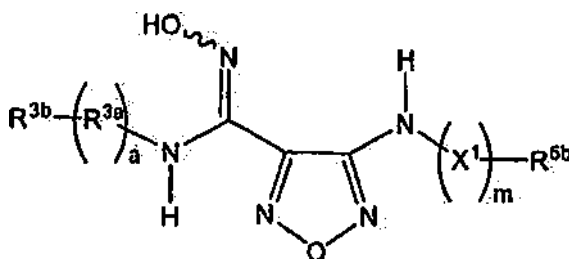
[0099] En algunas realizaciones, v es 0.

[0100] En algunas realizaciones, v es 1.

[0101] En algunas realizaciones, v es 2.

[0102] En algunas realizaciones, v es 3.

60 **[0103]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula II:



en la que:

- 5 X^1 es (CR^aR^b) , o $(CR^aR^b)_u C(O)(CR^aR^b)_v$;
 R^{3a} es alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heteroarilo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} ,
alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^1 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^9R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$,
10 $OC(O)NR^9R^{h1}$, $NR^9C(O)NR^9R^{h1}$, NR^9R^{h1} , $NR^9C(O)R^{f1}$, $NR^9C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$,
 $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^9R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR^9R^{h1}$;
 R^{3b} es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} ,
alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^9R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$,
15 $OC(O)NR^9R^{h1}$, $NR^9C(O)NR^9R^{h1}$, NR^9R^{h1} , $NR^9C(O)R^{f1}$, $NR^9C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$,
 $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^9R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR^9R^{h1}$;
 R^{5b} es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heteroarilo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} ,
alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^9R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$,
20 $OC(O)NR^9R^{h1}$, $NR^9C(O)NR^9R^{h1}$, NR^9R^{h1} , $NR^9C(O)R^{f1}$, $NR^9C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$,
 $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^9R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR^9R^{h1}$;
 Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno
opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} ,
alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{e3} , SR^{e3} , $C(O)R^{f3}$, $C(O)NR^9R^{h3}$, $C(O)OR^{e3}$, $OC(O)R^{f3}$,
25 $OC(O)NR^9R^{h3}$, $NR^9C(O)NR^9R^{h3}$, NR^9R^{h3} , $NR^9C(O)R^{f3}$, $NR^9C(O)OR^{e3}$, $P(R^{f3})_2$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{f3}$,
 $S(O)NR^9R^{h3}$, $S(O)_2R^{f3}$, y $S(O)_2NR^9R^{h3}$;
 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} ,
arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
CN, NO_2 , OR^{e4} , SR^{e4} , $C(O)R^{f4}$, $C(O)NR^9R^{h4}$, $C(O)OR^{e4}$, $OC(O)R^{f4}$, $OC(O)NR^9R^{h4}$, NR^9R^{h4} , $NR^9C(O)R^{h4}$,
30 $NR^9C(O)OR^{e4}$, $p(R^{f4})_2$, $p(OR^{e4})_2$, $P(O)R^{e4}R^{f4}$, $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$, $S(O)R^{f4}$, $S(O)NR^9R^{h4}$, $S(O)_2R^{f4}$, y $S(O)_2NR^9R^{h4}$;
 R^{e1} , R^{e3} , y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , (alcoxi C_{1-6})-
alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo,
heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo;
 R^{f1} , R^{f3} , y R^{f4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo,
heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
35 R^{g1} , R^{g3} , y R^{g4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
arilo, arilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;
 R^{h1} , R^{h3} , y R^{h4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
arilo, arilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;
o R^{g1} y R^{h1} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
40 o R^{g3} y R^{h3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
o R^{g4} y R^{h4} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
a es 0 o 1;
m es 0 o 1;
t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
45 u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[0104] En algunas realizaciones de la Fórmula II, cuando $-(X^1)_m-R^{5b}$ es H; entonces $-(R^{3a})_a-R^{3b}$ es distinto de:

- 50 i) fenilo, 4-yodofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,6-
dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2-metoxifenilo, o 2-dimetilamino-5-nitrofenilo;
ii) $-CH_2CH_1NR^XR^Y$, en el que cada uno de R^X y R^Y es, independientemente, H, etilo, $-C(O)$ -oxadiazol
opcionalmente sustituido con amino, o fenilo que tiene opcionalmente al menos un sustituyente que es nitro; o
55 iii) alquilo C_{1-3} , $-C(O)$ -(haloalquilo C_{1-4}), naftilo o bencilo.

[0105] En algunas formas de realización, R^{3a} es alquilo C_{1-8} .

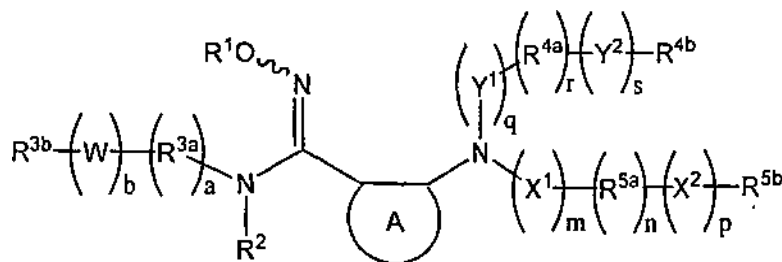
[0106] En algunas realizaciones, R^{3b} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C_{2,4}, alquinilo C_{2,6}, alquilo C_{1,4}

haloalquilo, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹1R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹1R^{ht}, NR⁹1C(ONR⁹1R^{h1}, NR⁹1R^{h1}, NR⁹1C(O)R^{f1}, NR⁹1C(O)OR^{e1}, p(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹1R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹1R^{h1}.

[0107] En algunas realizaciones, R^{3b} es H, arilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C_{2,4}, alquinilo C_{2,6}, alquilo C_{1,4}

haloalquilo, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹1R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹1R^{ht}, NR⁹1C(ONR⁹1R^{h1}, NR⁹1R^{h1}, NR⁹1C(O)R^{f1}, NR⁹1C(O)OR^{e1}, p(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹1R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹1R^{h1}.

[0108] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula I:



en la que:

El anillo A es un anillo de 5 miembros carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R⁶;

W, X¹, X², Y¹, y Y² se seleccionan independientemente entre (CR^aR^b)_t, (CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v, (CR^a)_uC(O)NR^c(CR^aR^b), (CR^aR^b)_uC(O)O(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(S)(CR^aR^b)_u, (CR^aR^b)_uC(S)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_u(O)²(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)₂NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uNR^c(CR^aR^b)_v, y (CR^aR^b)_u(=NR^d)NR^c(CR^aR^b)_v;

R¹ es H, C(O)R⁷, C(O)NR^{8a}R^{8b}, C(O)OR⁸, alquilo C₁₋₈, alquenilo C_{2,8}, alquinilo C_{2,8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

R² es H, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇;

R^{3a}, R^{4a}, y R^{5a} se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₈, alquenilo C_{2,8}, alquinilo C_{2,8}, arilo, heteroarilo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, alquilo C_{1,4} haloalquilo, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹1R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹1R^{ht}, NR⁹1C(ONR⁹1R^{h1}, NR⁹1R^{h1}, NR⁹1C(O)R^{f1}, NR⁹1C(O)OR^{e1}, p(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹1R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹1R^{h1}.

R^{3b} es H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C_{2,8}, alquinilo C_{2,8}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, haloalquilo C_{1,4}, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹1R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹1R^{ht}, NR⁹1C(ONR⁹1R^{h1}, NR⁹1R^{h1}, NR⁹1C(O)R^{f1}, NR⁹1C(O)OR^{e1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹1R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹1R^{h1};

R^{4b} es H;

R^{5b} es alquilo C₁₋₈, alquenilo C_{2,8}, alquinilo C_{2,8}, arilo, heteroarilo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, haloalquilo C_{1,4}, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹1R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹1R^{ht}, NR⁹1C(ONR⁹1R^{h1}, NR⁹1R^{h1}, NR⁹1C(O)R^{f1}, NR⁹1C(O)OR^{e1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹1R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹1R^{h1};

o -(Y¹)_q-(R^{4a})_r-(Y²)_s-R^{4b} and -(X¹)_m-(R^{5a})_n-(X²)_p-R^{5b} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 20 miembros, opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, haloalquilo C_{1,4}, Cy⁴, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹1R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹1R^{ht}, NR⁹1C(ONR⁹1R^{h1}, NR⁹1R^{h1}, NR⁹1C(O)R^{f1}, NR⁹1C(O)OR^{e1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹1R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹1R^{h1};

R⁶ es halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, haloalquilo C_{1,4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO₂, OR^{e2}, SR^{e2}, CCO)R^{f2}, CCO)NR⁹2R^{h2}, CCO)OR^{e2}, OC(O)R^{f2}, OC(O)NR⁹2R^{he2}, NR⁹2R^{hb2}, NR⁹2C(O)R^{f2}, NR⁹2C(O)OR^{e2}, C(=NRⁱ)NR⁹1R^{h1}, NR⁹1C(=NRⁱ)NR⁹1R^{h1}, P(R^{f2})₂, p(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{f2}, S(O)NR⁹2R^{h2}, S(O)₂R^{f2}, o S(O)₂NR⁹2R^{h2};

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, CN, NO₂, OH, alcoxi C₁₋₈, haloalcoxi C_{1,4}, amino,

alquilamino C_{1,4}, dialquilamino C_{2,6}, alquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, y alquinilo C_{2,6};

R^{aa} y R^{bb} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1,6}, haloalquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, y cicloalquilalquilo;

5 Cy¹, Cy², Cy³, y Cy⁴ son independientemente seleccionados entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo C_{1,4}, alquenilo C_{2,4}, alquinilo C_{2,4}, haloalquilo C_{1,4}, CN, NO₂, OR^{e3}, SR^{e3}, C(O)R^{f3}, C(O)NR³R^{h3}, CCO)OR^{e3}, OC(O)R^{f3}, OC(O)NR³R^{h3}, NR³R^{h3}, NR³CCO)R^{h3}, NR³C(O)OR^{e3}, S(O)R^{f3}, S(O)NR³R^{h3}, S(O)₂R^{f3}, y S(O)₂NR³R^{h3};

10 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, haloalquilo C_{1,4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO₂, OR^{e4}, SR^{e4}, C(O)R^{f4}, C(O)NR⁴R^{h4}, C(O)OR^{e4}, OC(O)R^{f4}, OC(O)NR⁴R^{h4}, NR⁴R^{h4}, NR⁴C(O)R^{h4}, NR⁴C(O)OR^{e4}, p(R^{f4})₂, p(OR^{e4})₂, P(O)R^{e4}R^{f4}, P(O)OR^{e4}OR^{f4}, S(O)R^{f4}, S(O)NR⁴R^{h4}, S(O)₂R^{f4}, y S(O)₂NR⁴R^{h4}; R^c es H, alquilo C_{1,6}, haloalquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{1,6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo; R^d es H, OR^{d1}, CN o NO₂;

15 R^{d1} es H, alquilo C_{1,6}, haloalquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{1,6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo; R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1,6}, haloalquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, (alcoxi C_{1,6})-alquilo C_{1,6}, alquinilo C_{2,6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

20 R^{f1}, R^{f2}, R^{f3}, y R^{f4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1,6}, haloalquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{g1}, R^{g2}, R^{g3}, y R^{g4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1,6}, haloalquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R^{h1}, R^{h2}, R^{h3}, y R^{h4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1,6}, haloalquilo C_{1,6}, alquenilo C_{2,6}, alquinilo C_{2,6}, arilo, arilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

25 o R^{g1} y R^{h1} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

o R^{g2} y R^{h2} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

o R^{g3} y R^{h3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

o R^{g4} y R^{h4} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

30 Rⁱ es H, CN, o NO₂;

a es 0 o 1;

m es 0 o 1;

t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

35 **[0109]** En varias partes de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en gamas. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y gamas. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende específicamente dar a conocer individualmente el metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

40 **[0110]** Asimismo, se pretende que los compuestos de la invención sean estables. Tal como se utiliza en la presente memoria "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz.

45 **[0111]** Se aprecia además que ciertas características de la invención, que están, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que están, para mayor brevedad, descritas en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

50 **[0112]** Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

55 **[0113]** Como se usa en la presente memoria, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, y similares.

60 **[0114]** Como se usa en la presente memoria, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, y similares.

65 **[0115]** Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCL₃, CHCl₂, C₂Cl₅, y similares.

[0116] Como se usa en la presente memoria, los grupos "carbociclilo" son restos hidrocarbonados cíclicos saturados (es decir, que no contienen enlaces dobles o triples) o insaturados (es decir, que contienen uno o más enlaces dobles o triples). Los grupos carbociclilo pueden ser mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados o espirociclos). Ejemplos de grupos carbociclilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, fenilo, y similares. Los grupos carbocíclico pueden ser aromáticos (por ejemplo, "arilo") o no aromáticos (por ejemplo, "cicloalquilo"). En algunas realizaciones, los grupos carbociclilo pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 30, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono.

[0117] Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

[0118] Como se usa aquí, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos incluyendo alquilo ciclado, alqueno, y alquino. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluyendo espirociclos. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo pueden tener de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono, de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, o de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden tener además 0, 1, 2, o 3 dobles enlaces y/o 0, 1, o 2 enlaces triples. También se incluyen en la definición de cicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de pentano, penteno, hexano, y similares. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar oxidados, por ejemplo, contando con un sustituyente oxo o sulfuro. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares.

[0119] Como se usa en este documento, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más de los átomos que forman el anillo son heteroátomos tales como O, S, o N. Los grupos heterociclilo incluyen sistemas de anillo mono o policíclicos. Los grupos heterociclilo pueden ser aromáticos (por ejemplo, "heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, "heterocicloalquilo"). Los grupos heterociclilo pueden caracterizarse por tener 3-14, 3-12, 3-10, 3-7, o 3-6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo pueden contener, además de al menos un heteroátomo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 13, aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono y se pueden conectar/enlazar a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. En realizaciones adicionales, el heteroátomo puede estar oxidado (por ejemplo, tener un sustituyente oxo o sulfido) o un átomo de nitrógeno pueden estar cuaternizado. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares, así como cualquiera de los grupos enumerados a continuación para "heteroarilo" y "heterocicloalquilo". Otros heterociclos se incluyen, por ejemplo pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 3,6-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolil, tienooxazolil, tienoimidazolil, tiopenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzo-tiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolil, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, deca-hidroquinolinil, 2H,6H-1,5,2ditiazinil, dihidrofurano [2,3-b] tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo y isoxazolilo. Otros ejemplos de heterociclos incluyen azetidín-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperindinilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahidrocarbolin-2-il, tieno[2,3-c]piridin-6-il, 3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepan-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-il, 3,3 a, 8,8 a-tetrahidro-1H-2-aza-ciclopenta[a] inden-2-ilo, y 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il, azepan-1-il.

[0120] Como se usa en la presente memoria, un grupo "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Cualquier átomo del anillo

de formación de N en un grupo heteroarilo también se puede oxidar para formar un resto de N-oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

[0121] Como se usa en la presente memoria, "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático donde uno o más de los átomos que forman el anillo son heteroátomos tales como O, N, o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como espirociclos. Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos formadores de anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados benzo de heterociclos tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 20, 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces triples.

[0122] Como se usa aquí, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0123] Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un átomo de halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y similares.

[0124] Como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, N-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

[0125] Como se usa en la presente memoria, "alcoxi-alquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo alcoxi.

[0126] Tal como se utiliza aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃.

[0127] Como se usa en la presente memoria, "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

[0128] Como se usa en la presente memoria, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterocicloalquilo.

[0129] Como se usa en la presente memoria, "amino" se refiere a NH₂.

[0130] Como se usa en la presente memoria, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo.

[0131] Como se usa en la presente memoria, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

[0132] Se entiende que cuando un sustituyente se representa estructuralmente como un resto de unión, es necesariamente y mínimamente divalente. Por ejemplo, cuando la variable R^{3a} de la estructura representada en la Fórmula I es alquilo, el resto alquilo se entiende que es un resto alquilo de enlace tal como -CH₂-, -CH₂CH₂-, CH₃CH<, etc.

[0133] Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están previstos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, como mediante resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces C=N

dobles, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria, y todos los isómeros estables se contemplan en la presente invención. Cis y trans isómeros geométricos de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

5 [0134] Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol.

10 [0135] Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

15 [0136] La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original es modificado mediante la conversión de un ácido o resto de base existente a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, minerales o sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido libre o las formas base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), Cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

20 [0137] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio razonable del médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 [0138] La presente invención también incluye profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, "profármacos" se refieren a cualquier vehículo unido covalentemente que libera el fármaco parental activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, a los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos en los que grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un hidroxilo libre, un grupo amino, sulfhidrilo, o carboxilo, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y derivados de benzoato de alcohol y grupos funcionales amino en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de profármacos se muestra en T. Higuchi y V. Stella, "Profármacos como Nuevos Sistemas de Administración", vol. 14 de la ACS Symposium Series, y en Portadores Bioreversibles en el Diseño de Fármacos, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Síntesis

30 [0139] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de la misma como apreciarán los expertos en la técnica.

35 [0140] Los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc); otras condiciones del procedimiento también se puede utilizar a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o solventes utilizados, pero tales condiciones pueden estar determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

40 [0141] Los procesos descritos en la presente memoria pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C) espectrometría de espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o de masa, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

5 [0142] La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados se puede determinar fácilmente por parte de un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar en, por ejemplo, Greene, et al., Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

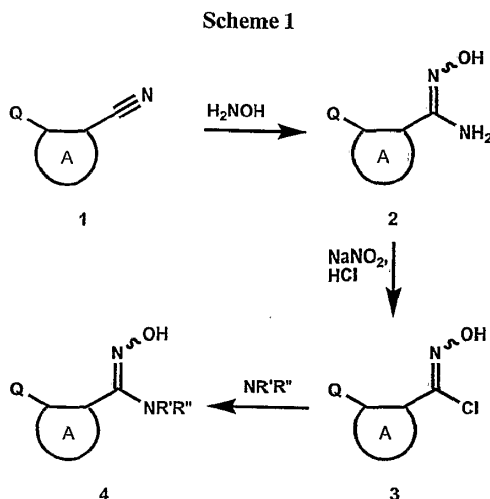
10 [0143] Las reacciones de los procedimientos descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

20 [0144] La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccional utilizando un "ácido quiral de resolución", que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del disolvente de elución adecuado puede determinarse por un experto en la técnica.

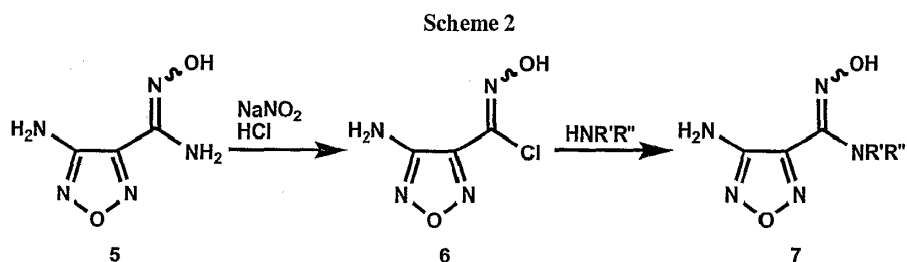
25 [0145] Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las vías y técnicas de reacción descritas a continuación.

30 [0146] Los compuestos de Fórmula I pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica. Un ejemplo se muestra en el Esquema 1 (Q es N $\{(X^1)_m(R^{5a})_n(X^2)_p(R^{5b}\{Y^1\}^1)Q(R^{4a})_r(Y^2)_sR^{4b}\}$ Y NR'R'' es N(R²) $\{(R^{3a})_{un}(W)_bR^{3b}\}$). Los nitrilos (1) pueden convertirse en oximas de amida (2). La cloración de las oximas amida puede dar cloro oximas (3) que pueden llevarse a reacción con una variedad de aminas para dar oximas amida sustituidas (4).

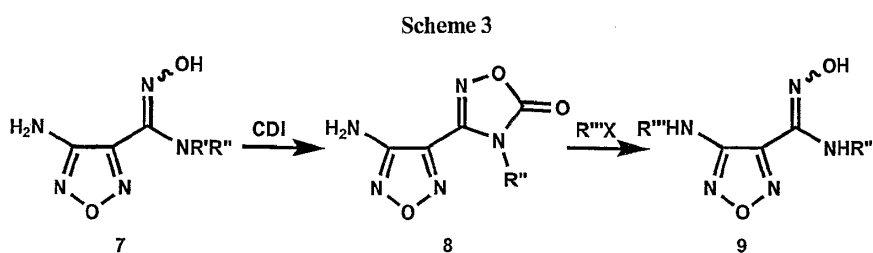
35



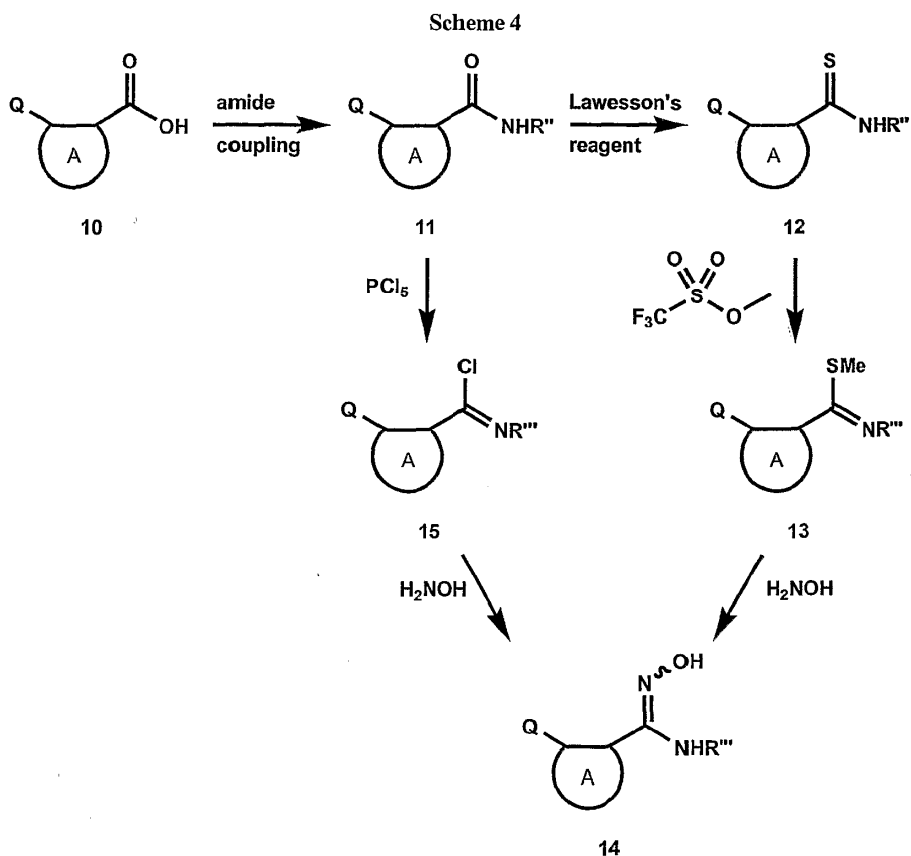
40 [0147] Un ejemplo de síntesis de núcleos de oxadiazol se muestra en el Esquema 2. 4-Amino-*N*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (5) [J. Heterocycl. Chem. (1965), 2, 253] Puede convertirse en la cloro oxima 6 [Synth. Commun. (1988), 18,1427]. La adición de una variedad de aminas para 6 puede dar oximas amida sustituidas (7).



- 5 [0148] Los compuestos adicionales de fórmula I se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 3. La protección de la amida oxima 7 puede dar 8 que puede llevarse a reacción con una variedad de haluros de alquilo, haluros de ácido, haluros de sulfonilo, isocianatos, y formiatos de halo, etc (X es un grupo saliente, como halo), para dar sus respectivas aminas de alquilo, amidas, sulfonamidas, ureas y carbamatos (9).

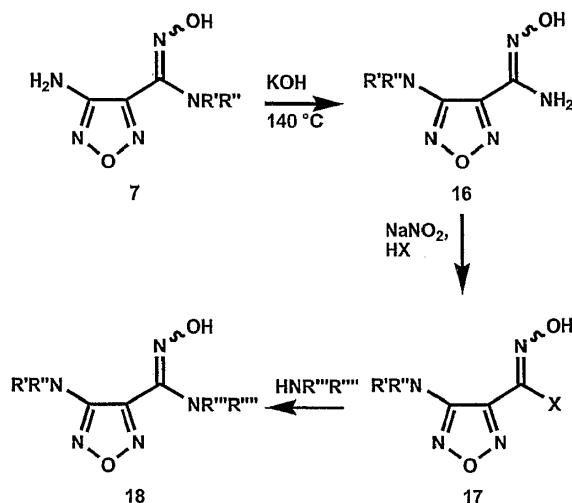


- 10 [0149] Las oximas de amida también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 4. El acoplamiento de un ácido, como 10 con una amina puede dar la amida 11. La amida 11 se puede convertir en la tioamida 12 que puede ser metilada para dar el metil tioimidato 13. La reacción de 13 con hidroxilamina puede dar la oxima amida 14. Alternativamente, la oxima de amida 14 pueden formarse a partir del cloroimidato 15 que se puede sintetizar a partir de la amida 11 usando pentacloruro de fósforo.



[0150] Las oximas adicionales amida se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 5 (X es un grupo saliente). El reordenamiento de la oxima amida **7** puede dar **16** que se puede convertir a **17** con nitrito de sodio en HCl. La reacción de **17** con aminas puede dar compuestos tales como **18**.

Scheme 5

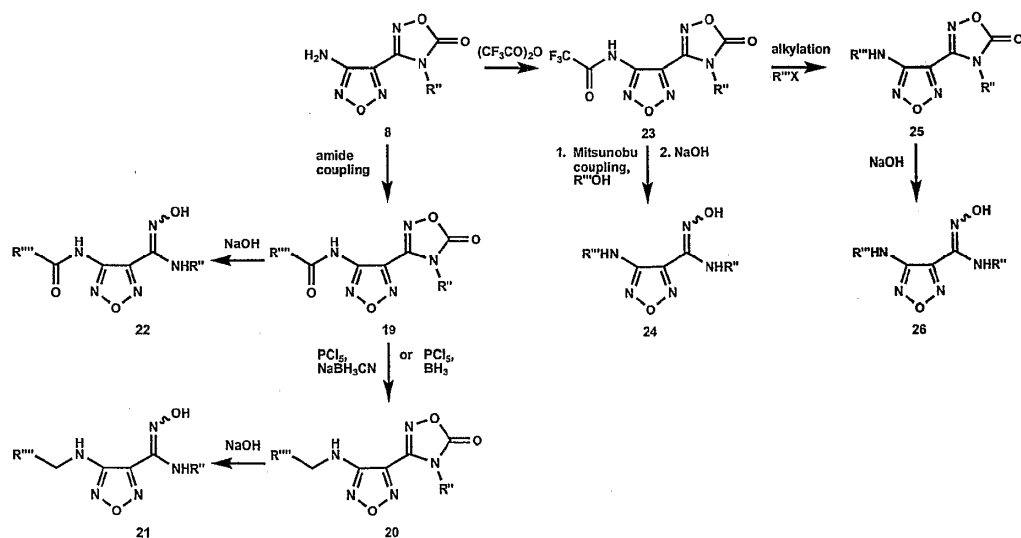


5

[0151] Los compuestos adicionales pueden sintetizarse como se muestra en el Esquema 6. El acoplamiento de la amida **8** puede dar **19** que puede ser tratado con pentacloruro de fósforo y luego se reduce con un hidruro tal como cianoborohidruro de sodio o borano para dar **20**. La desprotección de **20** con hidróxido de sodio puede dar oxima amida **21**. La amida **19** también se puede desproteger para dar **22**. El compuesto **8** también se puede convertir en **23** que puede acoplarse con alcoholes apropiados en un acoplamiento de Mitsunobu para dar **24** después de la desprotección. Alternativamente, el compuesto **23** se puede alquilar para dar **25** que se puede desproteger para dar **26**.

10

Scheme 6



15

Métodos de uso

[0152] Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). El término "modular" se refiere a la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de una enzima o receptor. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden utilizar en métodos para modular IDO poniendo en contacto la enzima con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en este documento. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de IDO. En otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de IDO en células o en un individuo en necesidad de modulación de la enzima mediante la administración de un modulador (por ejemplo, inhibiendo) la cantidad de un compuesto de la invención.

20

25

5 [0153] La presente invención proporciona además métodos para inhibir la degradación del triptófano en un sistema que contiene células que expresanIDO tales como un tejido, un organismo vivo, o un cultivo celular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para alterar (por ejemplo, incrementar) los niveles extracelulares de triptófano en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la composición proporcionada en la presente memoria. Los métodos de medición de los niveles de triptófano y la degradación del triptófano son habituales en la técnica.

10 [0154] La presente invención proporciona además métodos de inhibición de inmunosupresión tales como la inmunosupresión mediada porIDO en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto o composición citados en esta memoria. La inmunosupresión mediada porIDO se ha asociado con, por ejemplo, cáncer, crecimiento tumoral, metástasis, infección viral, replicación viral, etc.

15 [0155] La presente invención proporciona además métodos de tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad o expresión, incluyendo la actividad anormal y/o sobreexpresión, deIDO en un individuo (paciente, por ejemplo,) mediante la administración al individuo con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Los ejemplos de enfermedades pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que está directa o indirectamente relacionada con la expresión o actividad de la enzimaIDO, como en la sobreexpresión o actividad anormal. Una enfermedad asociada aIDO también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se pueda prevenir, aliviar, o curar con la modulación de la actividad de la enzima. Ejemplos de enfermedades asociadas aIDO incluyen cáncer, infección viral, como la infección porVIH, depresión, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington, trauma, cataratas relacionadas con la edad, trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo del trasplante de un órgano), y enfermedades autoinmunes incluyendo el asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y lupus sistémico eritematoso. Los ejemplos de cánceres tratables por los métodos de la presente invención incluyen el cáncer de colon, páncreas, mama, próstata, pulmón, cerebro, ovario, cuello de útero, testículos, cabeza y cuello, renal, linfoma, leucemia, melanoma, y similares.

30 [0156] Como se usa aquí, el término "célula" se entiende que se refiere a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, un célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula viva en un organismo como puede ser el de un mamífero.

35 [0157] Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzimaIDO con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como en el caso de un humano, que tieneIDO, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que incluye la enzimaIDO.

40 [0158] Como se usa aquí, el término "paciente" o "individuo" se usan de manera intercambiable, y se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente seres humanos.

45 [0159] Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por parte de un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

- 50 1. (1) prevenir la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;
- 55 2. (2) inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y
3. (3) mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como la disminución en la gravedad de la enfermedad.

Terapia de combinación

60 [0160] Uno o más agentes farmacéuticos adicionales o métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, agentes anti-virales, quimioterapéuticos u otros agentes anti-cáncer, potenciadores inmunológicos, inmunosupresores, de radiación, anti-tumorales y vacunas anti-virales, terapia de citoquinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc), y/o inhibidores de la tirosina quinasa se puede utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas conIDO. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosificación única, o se pueden administrar simultánea o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

[0161] Los agentes antivirales contemplados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden incluir inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

[0162] Los ejemplos de NRTIs adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis (POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-dicleoxy-5-fluoro-citideno); DAPD,((-)-beta-D-2, 6,-diamino-purina dioxolano), y lodenosina (FddA). Los NNRTIs habituales adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU 142721-; 1549-AG; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H, 3H)-pirimidina nedione), y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de la proteasa habituales adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959), ritonavir (ABT-538), indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343), amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450, BMS-2322623, ABT-378; y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y proyecto Yissum No.11607.

[0163] Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes contra el cáncer incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytoxan TM), ifosfamida, melfalán , clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

[0164] Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, y gemcitabina.

[0165] Los agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes contra el cáncer incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol TM), mitramicina, deoxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etopósido y tenipósido.

[0166] Otros agentes citotóxicos incluyen Navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

[0167] También son adecuados los agentes citotóxicos tales como epidofilotoxina; una enzima antineoplásica, un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica, inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales, leucovorina; tegafur y factores de crecimiento hematopoyéticos.

[0168] Otros agente anti-cáncer incluyen terapias de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos frente a moléculas coestimuladoras tales como la CTLA-4, 4-1BB y 1-PD, o anticuerpos frente a citocinas (IL-10, TGF-β, etc .).

[0169] Otros agentes contra el cáncer también incluyen los que bloquean la migración de células inmunes, tales como los antagonistas de los receptores de quimioquinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

[0170] Otros agentes contra el cáncer también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmune tales como los coadyuvantes o los de transferencia adoptiva de células T.

[0171] Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

[0172] Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en las obras estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physicians Desk Reference" (PDR, e.g, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), Cuya descripción se incorpora aquí por referencia como si se hubiese expuesto en su totalidad.

Formulaciones Farmacéuticas y Dosis

[0173] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas, que es una combinación de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por varias vías, dependiendo de si se desea el tratamiento local o sistémico y

sobre la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para suministro ocular pueden incluir la administración tópica (gotas oculares), subconjuntival, inyección periocular o intravítrea o introducción por catéter de balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o adecuados.

[0174] Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriormente en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla habitualmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

[0175] Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente 40 de malla.

[0176] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes conservantes tales como benzoatos de metilo y propilhidroxi, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

[0177] Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

[0178] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada la determinará generalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

[0179] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo está habitualmente dispersado uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

[0180] Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede incluir una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al

duodeno o que se retrase su liberación. Varios materiales pueden utilizarse para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 **[0181]** Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

10 **[0182]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede estar unido a una máscara facial, o máquina de respiración intermitente de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

20 **[0183]** La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, como la profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya sufre una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se trata, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

30 **[0184]** Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal como están, o liofilizadas, combinando la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto estará habitualmente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 a 9 y aún más preferiblemente entre 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes anteriores, portadores o estabilizantes resultará en la formación de sales farmacéuticas.

40 **[0185]** La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio de la prescripción médica. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo las características de dosificación químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución acuosa de tampón fisiológico que contenga de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% w/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de modelos de prueba para animales o *in vitro*.

55 **[0186]** Los compuestos de la invención también se pueden formular en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico, como agentes anti-virales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunológicos, inmunosupresores, agentes anti-inflamatorios y similares.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

60 **[0187]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos fluorescentes, marcados giratorios, de metales pesados o radio-marcados de la invención que serían útiles no sólo en la formación de imágenes sino también en ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* para la localización y la cuantificación de la enzimaIDO en muestras de tejido, incluyendo humanos, y para identificar ligandos de la enzimaIDO por inhibición de la unión de un compuesto marcado. En consecuencia, la presente invención incluye ensayos enzimáticosIDO que contienen dichos compuestos marcados.

65 **[0188]** La presente invención también incluye compuestos marcados de manera isotópica de Fórmula I. Un compuesto "isotópico" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente a partir de la masa

5 atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a ^2H (también escrito como D de deuterio), ^3H (también escrito como T de tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para marcación enzimática IDO *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , o ^{35}S generalmente serán más útiles. Para aplicaciones de imágenes radio ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente más útiles.

10 **[0189]** Se entiende que un compuesto "radio-marcado" o " marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

15 **[0190]** Los métodos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

20 **[0191]** Un compuesto radiomarcado de la invención puede utilizarse en un ensayo de cribado para identificar/ evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención para la enzima IDO. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto radiomarcado por la unión a la enzima IDO esta correlacionada directamente con su afinidad de unión.

Kits

25 **[0192]** La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de IDO asociadas a enfermedades o trastornos, la obesidad, la diabetes y otras enfermedades mencionadas en la presente memoria, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los varios componentes convencionales del kit farmacéutico, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc, como será evidente de inmediato para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, indicando las cantidades de los componentes a administrar, las directrices para la administración y/o las directrices para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

35 **[0193]** La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los ejemplos siguientes eran inhibidores de IDO de acuerdo con uno o más de los ensayos descritos en la presente memoria.

40

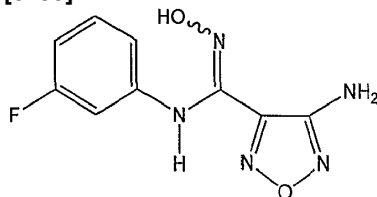
EJEMPLOS

45 **[0194]** Como se detectó por parte de ^1H RMN, las preparaciones de los compuestos ejemplares siguientes contenían los isómeros E y Z. Aunque sin querer estar limitado por la teoría, se cree el isómero principal es el isómero Z sobre la base de, por ejemplo, los datos mostrados en Zh. Org. Chim. (1993), 29, 1062-1066.

Ejemplo 1

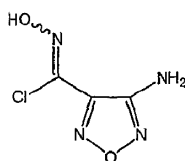
50 **4-Amino-N-(3-fluorofenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0195]



55 **Paso 1. 4-Amino-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidoilo**

[0196]



5 [0197] Una solución de 3M de cloruro de hidrógeno en agua (190 ml) se trató con 4-amino-*N'*-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida [J. Heterocycl. Chem. (1965), 2, 253] (7,3 g, 0,051 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con cloruro de hidrógeno suficiente 12 M (~ 19 ml) para disolver el sólido y luego se trató con una solución de nitrito de sodio (4,4 g, 0,063 mol) en agua (24 ml) gota a gota mientras se mantenía a una temperatura interna de 0-5 °C con un baño de hielo/salmuera. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y se filtró para dar un sólido beige. La purificación de la mezcla en bruto por HPLC preparativa dio el producto deseado (1,7 g, 21%) como un sólido blanco.

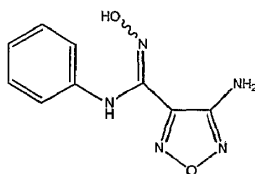
Paso 2: 4-Amino-*N*-(3-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

15 [0198] Una solución de 3-fluoroanilina (36 ml, 0,37 mmol) en etanol (0,5 ml) se trató con una solución de 4-amino-*N*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3- cloruro de carboximidoil (50 mg, 0,31 mmol) en etanol (1,5 ml) seguido de trietilamina (51 ml, 0,37 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (21 mg, 29%). LCMS para C₉H₉FN₅O₂ (M + H)⁺: M/z = 238,0.

Ejemplo 2

20 **4-Amino-*N*-Hidroxi-*N*-Fenil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0199]

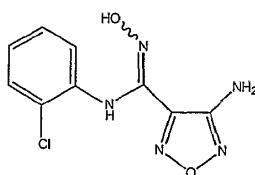


25 [0200] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando anilina como material de partida. LCMS para C₉H₁₀N₅O₂(M + H)⁺: M/z = 220,0.

Ejemplo 3

4-Amino-*N*-(2-clorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

35 [0201]

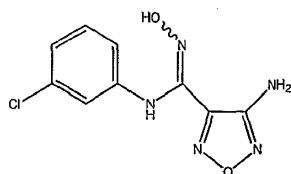


[0202] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-cloroanilina como el material de partida. LCMS para C₉H₉ClN₅O₂(M + H)⁺: M/z = 254,0.

Ejemplo 4

4 Ammo-*N*-(3-clorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

45 [0203]

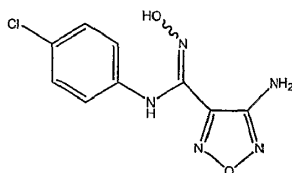


5 **[0204]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3-cloroanilina como el material de partida. LCMS para $C_9H_9ClN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 254,1$.

Ejemplo 5

10 **4-Amino-N-(4-clorofenil)-N-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0205]

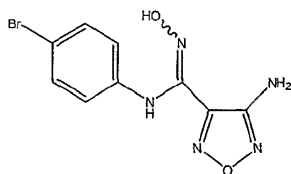


15 **[0206]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-cloroanilina como material de partida. LCMS para $C_9H_9ClN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 254,1$.

20 **Ejemplo 6**

4-Amino-N-(4-bromofenil)-N-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0207]

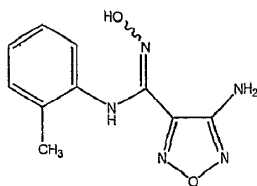


25 **[0208]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-bromoanilina como material de partida. LCMS para $C_9H_9BrN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 297,9$.

30 **Ejemplo 7**

4-Amino-N-Hidroxi-N-(2-metilfenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

35 **[0209]**

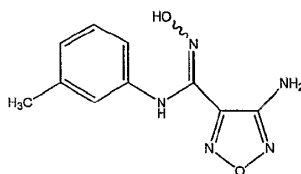


40 **[0210]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-metil-anilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{12}N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 234,1$.

Ejemplo 8

4-Amino-N-Hidroxi-N-(3-metilfenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0211]



5

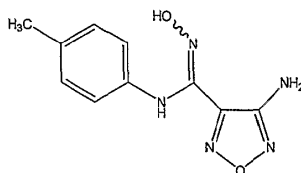
[0212] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metilanilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{12}N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 234,0$.

Ejemplo 9

10

4-Amino-N-Hidroxi-N-(4-metilfenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0213]



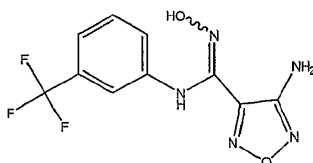
15

[0214] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-metilanilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{12}N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 234,0$.

Ejemplo 10**4-Amino-N-Hidroxi-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0215]

25



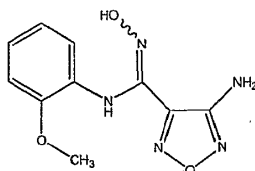
30

[0216] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-(trifluorometil)anilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_9F_3N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 288,0$.

Ejemplo 11**4-Amino-N-Hidroxi-N-(2-metoxifenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

35

[0217]



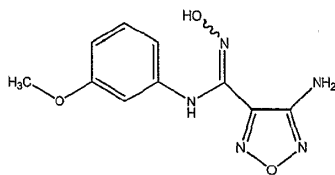
40

[0218] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 2-metoxianilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{12}N_5O_3(M + M)^+$: $M/z = 250,0$.

Ejemplo 12**4-Amino-N-Hidroxi-N-(3-metoxifenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

45

[0219]

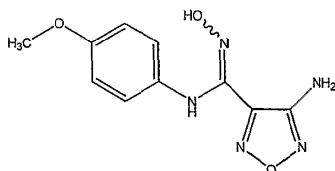


- 5 [0220] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-metoxianilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{12}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 250,0$.

Ejemplo 13

- 10 4-Amino-*N'*-Hidroxi-*N*-(4-metoxifenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0221]

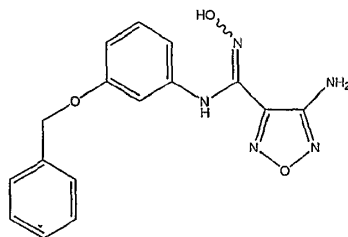


- 15 [0222] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-metoxianilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{12}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 250,0$.

Ejemplo 14

- 20 4-Amino-*N*- [3-(benciloxi)fenil]-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0223]



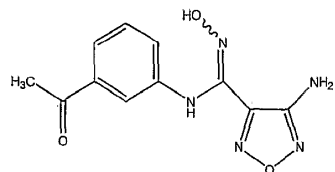
- 25 [0224] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-(benciloxi)anilina como material de partida. LCMS para $C_{16}H_{16}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 326,2$.

Ejemplo 15

- 30 *N*-(3-Acetilfenil)-4-amino-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0225]

- 35 [0225] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-aminoacetofenona como material de partida. LCMS para $C_{11}H_{12}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 262,2$.

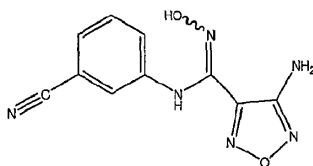


- 40 [0226] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-aminoacetofenona como material de partida. LCMS para $C_{11}H_{12}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 262,2$.

Ejemplo 16

- 4-Amino-*N*- (3-cianofenil)-*N'*-hidroxi-1 ,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0227]

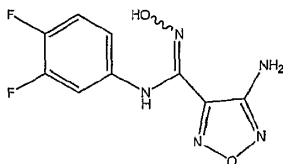


5 [0228] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-aminobenzonitrilo como material de partida. LCMS para $C_{10}H_9N_6O_2(M + H)^+$: $M/z = 245,0$.

Ejemplo 17

10 **4-Amino-N-(3,4-difluorofenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0229]

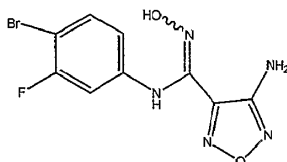


15 [0230] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3,4-difluoroanilina como material de partida. LCMS para $C_9H_8F_2N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 256,1$.

Ejemplo 18

20 **4-Amino-N-(4-bromo-3-fluorofenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0231]

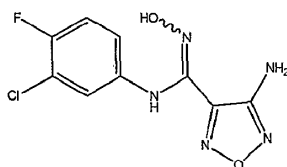


25 [0232] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-bromo-3-fluoroanilina como material de partida. LCMS para $C_9H_8FNBR_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 316,0, 318,0$.

Ejemplo 19

30 **4-Amino-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0233]

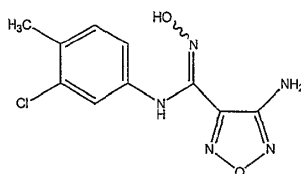


35 [0234] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina como material de partida. LCMS para $C_9H_8ClFN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 272,0$.

Ejemplo 20

40 **4-Amino-N-(3-cloro-4-metilfenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0235]

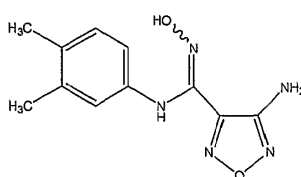


5 **[0236]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-metilanilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{11}ClN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 268,1$.

Ejemplo 21

10 **4-Amino-N-(3,4-dimetilfenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0237]

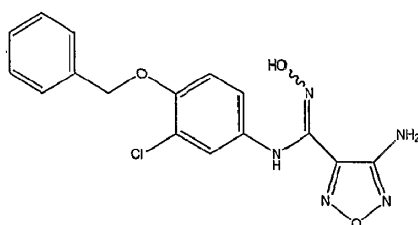


15 **[0238]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 3,4-dimetilanilina como material de partida. LCMS para $C_{11}H_{14}N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 248,0$.

Ejemplo 22

20 **4-Amino-N-[4-(benciloxi)-3-clorofenil]-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0239]

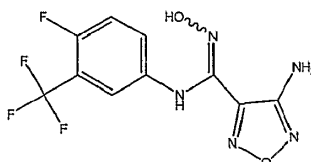


25 **[0240]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 4-(benciloxi)-3-cloroanilina como material de partida. LCMS para $C_{16}H_{15}ClN_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 360,0$.

Ejemplo 23

30 **4-Amino-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0241]

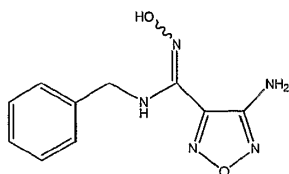


35 **[0242]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_8F_4N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 306,1$.

Ejemplo 24

40 **4-Amino-N-Benzyl-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0243]

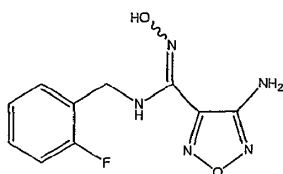


5 **[0244]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando benzilamina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{12}N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 234,2$.

Ejemplo 25

10 **4-Amino-N-(2-fluorobencil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0245]

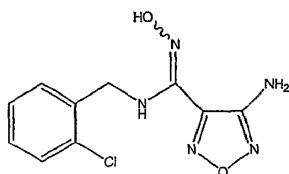


15 **[0246]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-fluorobencilamina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{11}FN_5SO_2(M + H)^+$: $M/z = 252,0$.

Ejemplo 26

20 **4-Amino-N-(2-clorobencil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0247]

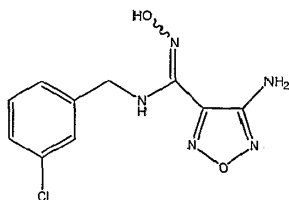


25 **[0248]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-clorobencilamina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{11}ClN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 268,1$.

Ejemplo 27

30 **4-Amino-N-(3-clorobencil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0249]

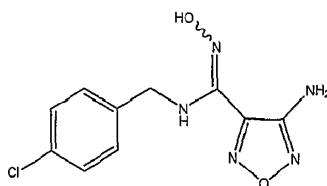


35 **[0250]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-clorobencilamina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{11}ClN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 268,0$.

Ejemplo 28

4-Amino-N-(4-clorobencil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida.

[0251]

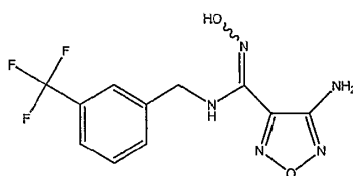


5 **[0252]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-clorobencilamina como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{11}ClN_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 268,1$.

Ejemplo29

10 **4-Amino-N-Hidroxi-N-[3-(trifluorometil)bencil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0253]

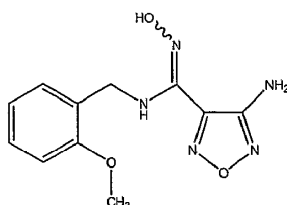


15 **[0254]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3-(trifluorometil) bencilamina como el material de partida. LCMS para $C_{11}H_{11}F_3N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 302,2$.

Ejemplo 30

20 **4-Amino-N-Hidroxi-N-(2-metoxibencil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0255]

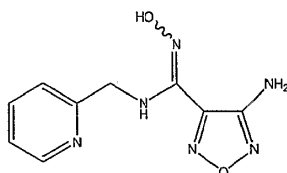


25 **[0256]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-(metoxi)bencilamina como material de partida. LCMS para $C_{11}H_{14}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 264,0$.

Ejemplo 31

30 **4-Amino-N-Hidroxi-N-(piridin-2-ilmetil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0257]

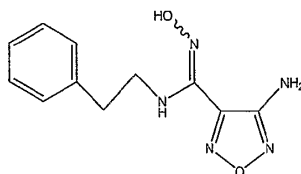


35 **[0258]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2-(aminometil) piridina como material de partida. LCMS para $C_9H_{11}N_6O_2(M + H)^+$: $M/z = 235,0$.

40 **Ejemplo 32**

4-Amino-N-Hidroxi-N- (2-feniletil) -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0259]

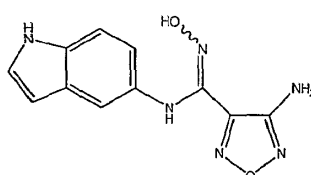


5 **[0260]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando fenetilamina como material de partida. LCMS para $C_{11}H_{14}N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 248,0$.

Ejemplo 33

10 **4-Amino-N-Hidroxi-N-1H-indol-5-il-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0261]

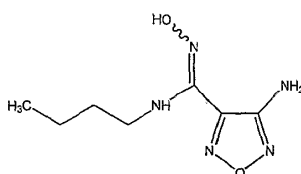


15 **[0262]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando 5-aminoindol como material de partida. LCMS para $C_{11}H_{11}N_6O_2(M + H)^+$: $M/z = 259,2$.

Ejemplo 34

20 **4-Amino-N-Butil-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0263]

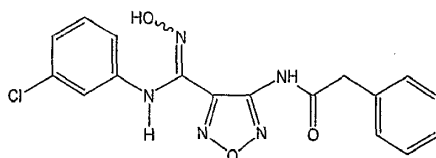


25 **[0264]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando butilamina como material de partida. LCMS para $C_7H_{14}N_5O_2(M + H)^+$: $M/z = 200,2$.

Ejemplo 35

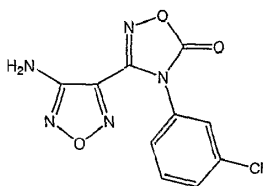
30 **N-{4-[[3-clorofenil]amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-fenilacetamida**

[0265]



35 **Paso 1: 3 - (4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona**

[0266]



5 [0267] Una solución de 4-amino-*N*-(3-clorofenil)-*N*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (540 mg, 2,1 mmol) y *N,N*-carbonildiimidazol (380 mg, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con N HCl 0,1 (3 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado (560 mg, 94%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. LCMS para $C_{10}H_7ClN_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 279,9$.

10

Paso2: *N*-{4-[[[(3-clorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-2-fenilacetamida

15 [0268] Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30,0 mg, 0,107 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,6 mg, 0,021 mmol) en piridina (0,50 ml) se trató con cloruro de benzoacetil (42,6 ml, 0,322 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se rediluyó con etanol (1,0 ml) y 2 M de hidróxido de sodio en agua (0,30 ml) se agitó durante 45 min. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC preparativa dio el producto deseado (18 mg, 45%). LCMS para $C_{17}H_{15}ClN_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 371,9$.

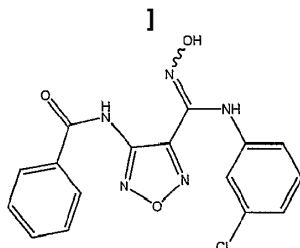
20

Ejemplo 36

20

***N*-{4-[[[(3-clorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]benzamida**

[0269]



25

[0270] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 usando cloruro de benzoilo como material de partida. LCMS para $C_{16}H_{13}ClN_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 358,1$.

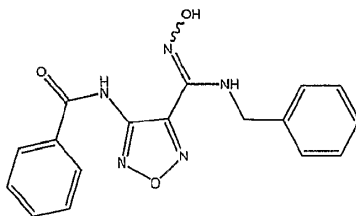
30

Ejemplo 37

***N*-{4-[(bencilamino)(hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}benzamida**

[0271]

35



40 [0273] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 usando 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-bencil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y cloruro de benzoilo como materiales de partida. LCMS para $C_{17}H_{16}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 338,2$.

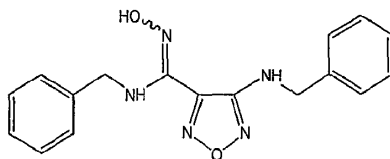
40

Ejemplo 38

45

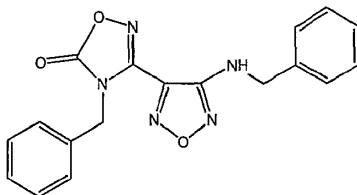
***N*-Bencil-4-(bencilamino)-*N*'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0274]



5 **Paso 1. 4-bencil-3-[4-(bencilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona**

[0275]



10 **[0276]** Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-bencil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (60,0 mg, 0,231 mmol) y bromuro de bencilo (28 ml, 0,23 mmol) se calentó a 150 °C durante 5 h. Se añadió bromuro de bencilo adicional (28 ml) a la reacción incompleta, y se continuó el calentamiento durante otras 16h. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC preparativa dio el producto deseado (12 mg, 15%). LCMS para $C_{18}H_{16}N_5O_3(M + H)^+$: M/z = 349,9.

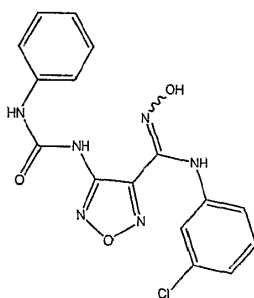
15 **Paso 2. N-bencil-4-(bencilamino)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida.**

20 **[0277]** Una solución de 4-bencil-3-[4-(bencilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (12 mg, 34 μmol) en etanol (1 ml) se trató con hidróxido de sodio 2 M en agua (300 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (10 mg, 90%) como un sólido blanco. LCMS para $C_{17}H_{18}N_5O_2(M + H)^+$: M/z = 324,2.

Ejemplo 39

25 **4-[(anilino-carbonil)amino]-N-(3-clorofenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

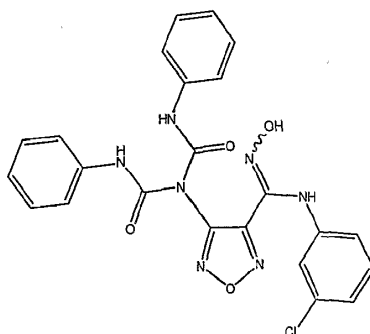
[0278]



30 **Ejemplo 40**

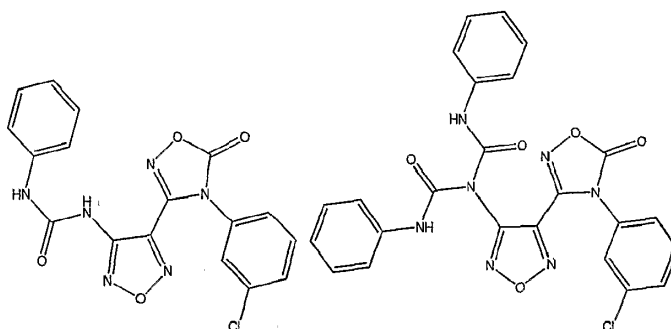
4-[Bis(anilino-carbonil)amino]-N-(3-clorofenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0279]



- 5 **Paso 1.** *N*-{4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-*N'*-fenilurea y *N*-{4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-Oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-*N,N'*-diamida difenildicarbonimídica

[0280]



- 10
15
20 **[0281]** Una solución de 3-(4-AMHO-1,2,5-oxadiazol-3-il)4-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,1 mmol) en piridina (0,5 ml, 6,2 mmol) se trató con isocianato de fenilo (12 l, 0,1 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 24 mmol) e isocianato de fenilo adicional (10 l, 92 mmol) y se agitó durante otras 2 h. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC preparativa proporcionó los productos deseados *N*-(4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il)-*N*-Fenilurea (5 mg, 12%) y *N*-{4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-*N,N'*-diamida difenildicarbonimídica (7 mg, 12%). LCMS para $C_{17}H_{12}ClN_6O_4(M + H)^+$: $M/z = 398,9$ y LCMS para $C_{24}H_{16}ClN_7O_5Na(M + H)^+$: $M/z = 540,0$.

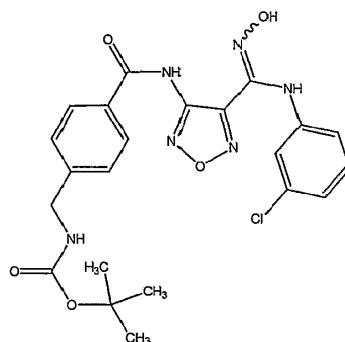
25 **Paso 2.** *4*-[(anilincarbonil)amino]-*N*-(3-clorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida y *4*-[bis(anilincarbonil)amino]-*N*-(3-clorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

- 30 **[0282]** Una solución de *N*-14-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il)-*N*-Fenilurea (17 mg, 43 mmol) en etanol (1,5 ml) se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,3 ml) y se agitó durante 30 min. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC preparativa dio el producto deseado 4-[(anilincarbonil)amino]-*N*-(3-clorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (6 mg, 38%). LCMS para $C_{16}H_{14}ClN_6O_3(M + H)^+$: $M/z = 373,0$.
- 35 **[0283]** 4-[Bis(anilincarbonil)amino]-*N*-(3-clorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida se preparó de una manera similar, a partir de *N*-{4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-*N,N'*-diamida difenildicarbonimídica. LCMS para $C_{23}H_{19}ClN_7O_4(M + H)^+$: $M/z = 492,0$.

Ejemplo 41

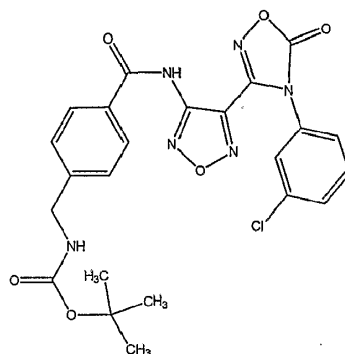
4 - [4-[(*E*, *Z*)-[(3-clorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]amino)carbonil]bencil]carbamato ter-butílico

[0284]



5 **Paso 1. {4-[(4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il)amino]carbonyl]bencil}carbamato ter-butílico**

[0285]



10

15 **[0286]** Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (50 mg, 0,18 mmol) y 4-[(*ter*-Butoxicarbonil)amino]metil]ácido benzoico (49 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (3,5 ml) se trató con 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (93 ml, 0,54 mmol). Después de que la mezcla de reacción se volviese transparente, se trató con bromotris(pirrolidino)hexafluorofosfato de fosfonio (50 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina adicional (93 ml, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se trató con bromotris adicionales (pirrolidino) hexafluorofosfato de fosfonio (50 mg, 0,11 mmol), y se agitó durante otras 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La purificación de la mezcla de reacción bruta por LCMS preparativa proporcionó el producto deseado (22 mg, 24%). LCMS para $C_{19}H_{14}ClN_6O_6$ ([M-tBu + H]⁺ + H)⁺: M/z = 457,1.

20

25 **Paso 2. {4-[(4-[(*E,Z*)-[(3-clorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il)amino]carbonyl]bencil} carbamato *terc*-butílico**

25

[0287] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Paso2, utilizando {4-[(4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il)amino]carbonyl]bencil}carbamato *ter*-butílico como material de partida. LCMS para $C_{22}H_{24}ClN_6O_5$ (M + H)⁺: M/z = 487,0.

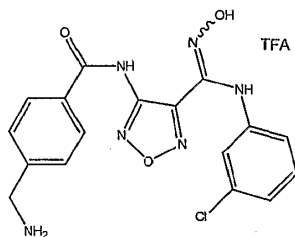
30

Ejemplo 42

4-(aminometil)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-clorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}trifluoroacetato de benzamida.

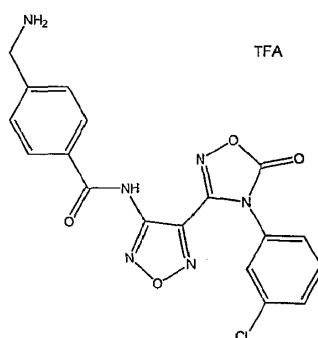
35

[0288]



5 **Paso 1. 4-(aminometil)-N-{4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il} trifluoroacetato de benzamida**

[0289]



10

15 [0290] Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,5 g, 1,8 mmol) y 4-[[*ter*-Butoxicarbonil]amino]metil]ácido benzoico (0,67 g, 2,7 mmol) en diclorometano (35 ml) se trató con 4-dimetilaminopiridina (0,13 g, 1,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,93 ml, 5,4 mmol) seguido de bromotris (pirrolidino)hexafluorofosfato de fosonio (1,3 g, 2,7 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina adicional (0,93 ml, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo (~ 200 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (2 x 100 ml) y salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La purificación de la mezcla de reacción en bruto sobre gel de sílice dio el {4-[[{4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-oxadiazol-3-il]amino)carbonil]benzil]carbamato *ter*-butílico intermedio. Este material se diluyó con diclorometano (30 ml), se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (4,5 ml), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (542 mg, 58%). LCMS para C₁₈H₁₄ClN₆O₄, (M + H)⁺: M/z = 413,0.

20

25 **Paso 2. 4-(Aminonteil)-N-{4-[(E,Z)-[(3-clorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il} trifluoroacetato de benzamida**

25

[0291] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Pasi 2, usando 4-(aminometil)-*N*-{4-[4-(3-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}trifluoroacetato de benzamida como material de partida. LCMS para C₁₇H₁₆ClN₆O₃(M + H)⁺: M/z = 387,0.

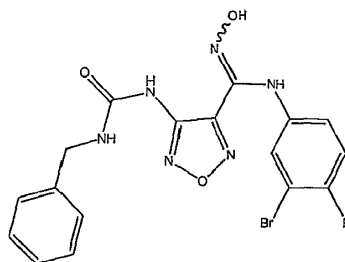
30

Ejemplo 43

4-[[*(bencilamino)carbonil]amino*]-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

35

[0292]



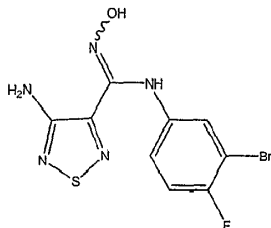
[0293] Una solución de 3-(4-aniino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, mmol 88) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 40 mmol) en piridina (0,5 ml) se trató con isocianato de bencilo (29 mg,

0,2 mmol) y se calentó en el microondas a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el intermedio *N*-bencil-*N'*-[4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il]urea. Este material se diluyó con etanol (1,5 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,3 ml), y se agitó durante 30 min. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC preparativa dio el producto deseado (11 mg, 28%). LCMS para $C_{17}H_{15}PNBR_6O_3(M + H)^+$: $M/z = 448,9, 451,0$.

Ejemplo 44

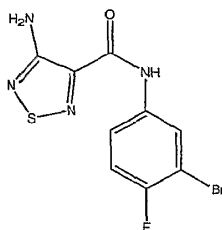
4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-tiadiazol-3-carboximidamida

[0294]



Paso 1. 4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida

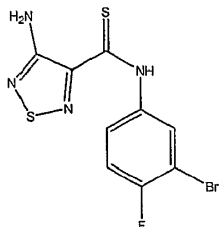
[0295]



[0296] Una solución de 4-amino-1,2,5-tiadiazol ácido-3-carboxílico (250 mg, 1,7 mmol) y 3-bromo-4-fluoroanilina (393 mg, 2,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (784 mg, 2,1 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,1 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (50 ml) y *N* HCl 0,1 (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. La purificación de la mezcla de reacción en bruto sobre gel de sílice dio el producto deseado (414 mg, 76%). LCMS para $C_9H_7PNBR_4OS(M + H)^+$: $M/z = 316,9, 318,8$.

Paso 2. 4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazol-3-carbotioamida

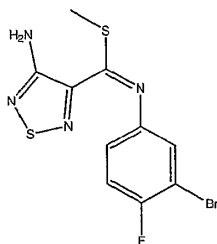
[0297]



[0298] Una solución de 4-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida (225 mg, 0,7 mmol) y 2,4-bis-(4-metoxifenil)-2,4-ditio-1,3,2,4-ditiadifosfetano (570 mg, 1,4 mmol) en tolueno (6,8 ml) se agitó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y las sales insolubles fueron filtradas. El filtrado se concentró a un residuo bruto que se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado (130 mg, 55%). LCMS para $C_9H_7PNBR_4S_2(M + H)^+$: $M/z = 332,8, 334,9$.

Paso 3. 4-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazol-3-carbimidotioato de metilo

[0299]



5 [0300] Una solución de 4-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazol-3-carbotioamida (130 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (5,2 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de metilo (64 ml, 0,6 mmol) seguido por *N,N*-Diisopropiletilamina (102 ml, 0,6 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado (133 mg, 98%). LCMS para $C_{10}H_9PNBR_4S_2(M + H)^+$: M/z = 346,8, 348,8.

10

Paso 4. 4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N*-Hidroxi-1,2,5-tiadiazol-3-carboximidamida

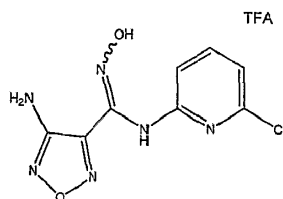
15 [0301] Una solución de metil 4-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,5-tiadiazol-3-carbimidatoato (78 mg, 0,22 mmol) en etanol (2,3 ml) se trató con hidrocloreto de hidroxilamina (62 mg, 0,9 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (180 ml, 1,0 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (58 mg, 78%). LCMS para $C_9H_8PNBR_5OS(M + H)^+$: M/z = 331,9, 333,9.

15

Ejemplo 45

20 **4-Amino-*N*-(6-cloropiridin-2-il)-*N*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

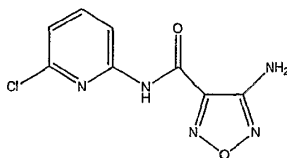
[0302]



25

Paso 1. 4-Amino-*N*-(6-cloropiridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

[0303]



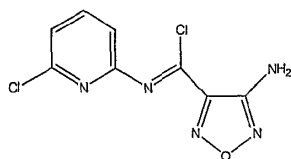
30

35 [0304] Una solución de 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-ácido carboxílico (0,4 g, 3,1 mmol) y 6-cloropiridin-2-amina (0,56 g, 4,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,2 ml) se trató con *N,N,N,N*-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)hexafluorofosfato de uronio (1,4 g, 3,7 mmol) seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (0,76 ml, 4,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h, se vertió en $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a un sólido bruto. El sólido bruto se lavó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó en gel de sílice para dar el producto deseado con algunas impurezas. Las impurezas se eliminaron por lavado del sólido con cloroformo para dar el producto deseado (65 mg, 9%). LCMS para $C_8H_7ClN_5O_2(M + H)^+$: M/z = 240,1.

40

Paso 2. 4-Amino-*N*-(6-cloropiridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-cloruro de carboximidoilo

[0305]



5 [0306] Una solución de 4-amino-*N*-(6-cloropiridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (62 mg, 0,26 mmol) en benceno (5 ml) se trató con pentacloruro de fósforo (0,12 g, 0,57 mmol) y se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se rediluyó con benceno y se concentró (3 veces) para dar el producto deseado que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

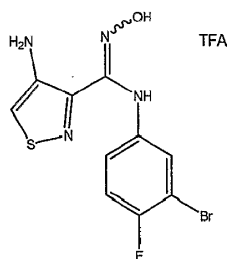
10 **Paso 3. 4-Amino-*N*-(6-cloropiridin-2-il)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

10 [0307] Una solución de 4-amino-*N*-(6-cloropiridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidoilo (67 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con 20 M de hidroxilamina en agua (0,26 ml, 5 mmol) y se agitó a 60 ° C durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con hidroxilamina adicional 20 M en agua (0,13 ml, 2,5 mmol) y se calentó a 70 ° C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a un residuo bruto que se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (12 mg, 12%). LCMS para C₈H₈ClN₆O₂(M + H)⁺: M/z = 255,0.

15 **Ejemplo 46**

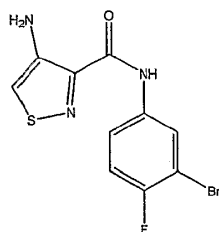
20 **4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxiisotiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

[0308]



25 **Paso 1. 4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)isotiazol-3-carboxamida**

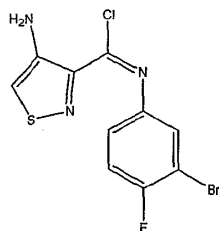
[0309]



30 [0310] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44, Paso 1, usando 4-aminoisotiazol-3-clorhidrato de ácido carboxílico y 3-bromo-4-fluoroanilina como materiales de partida. LCMS para C₁₀H₈PNBR₃OS (M + H)⁺: M/z = 315,9,317,9.

35 **Paso 2. 4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)isotiazol-3-cloruro de carboximidoilo**

[0311]



5 **[0312]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, Etapa 2, usando 4-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)isotiazol-3-carboxamida como material de partida y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Paso 3. 4-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxiisotiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida

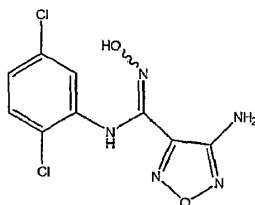
10 **[0313]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, Etapa 3, usando 4-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenil)isotiazol-3-carboximidoilo como material de partida. LCMS para $C_{10}H_9PNBR_4OS$ ($M + H$)⁺: $M/z = 330,9, 332,9$.

Ejemplo 47

15

4-Amino-*N*-(2,5-diclorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0314]

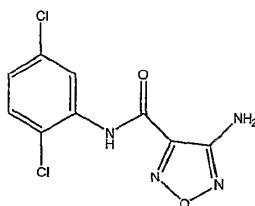


20

Paso 1. 4-Amino-*N*-(2,5-diclorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

[0315]

25



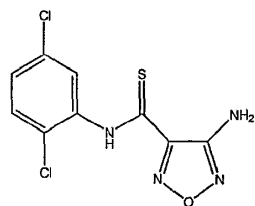
30

[0316] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 45, Paso 1, utilizando 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-ácido carboxílico y 2,5-dicloroanilina como los materiales de partida. LCMS para $C_9H_7Cl_2N_4O_2$ ($M + H$)⁺: $M/z = 273,0$.

Paso 2. 4-Amino-*N*-(2,5-diclorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carbotioamida

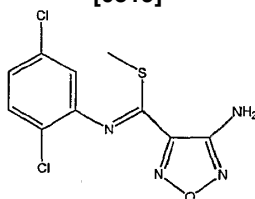
[0317]

35



40

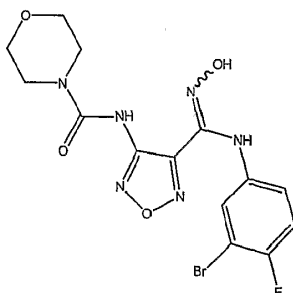
[0318] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44, Paso 2, usando 4-amino-*N*-(2,5-diclorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida como material de partida. LCMS para $C_9H_7Cl_2N_4OS$ ($M + H$)⁺: $M/z = 289,0$.

Paso 3. 4-amino-N-(2,5-diclorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carbimidotioato de metilo**[0319]**

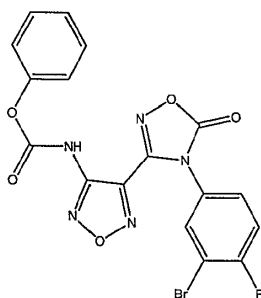
5 **[0319]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44, Paso 3, usando 4-amino-N-(2,5-diclorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carbimidoamida como material de partida y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Paso 4. 4-Amino-N-(2,5-diclorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

10 **[0320]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44, Etapa 4, usando 4-amino-N-(2,5-diclorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carbimidoamida como material de partida. LCMS para $C_9H_8Cl_2N_5O_2(M + H)^+$: M/z = 288,0.

Ejemplo 48**N-14-[(E,Z)-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}morfolina-4-carboxamida****[0321]**

25 **Paso 1. {4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}carbamato de fenilo**

[0322]

30 **[0323]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 usando 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y clorocarbato de fenilo como los materiales de partida. LCMS para $C_{17}H_{10}BrFNO_5(M + H)^+$: M/z = 461,9, 463,7.

35 **Paso 2. N-{4-[(E,Z)-[(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}morfolina-4-carboxamida**

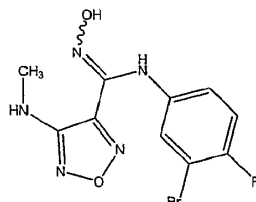
40 **[0324]** Una solución de fenil (25 mg, 54 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con morfolina (14 ml, 0,16 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a un residuo bruto que se diluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,15 ml, 3 mmol), y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se purificó

por HPLC preparativa para dar el producto deseado (6 mg, 26%). LCMS para $C_{14}H_{15}PNBR_6O_4$ ($M + H$)⁺: $M/z = 428,9, 430,9$.

Ejemplo 49

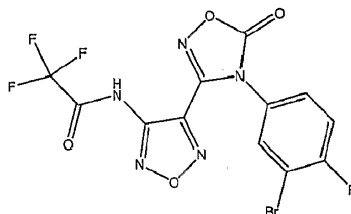
N- (3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxi-4-(metilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0325]



Paso 1. N-{4-[4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2,2,2-trifluoroacetamida

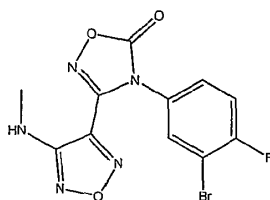
[0326]



[0327] Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,4 g, 1,2 mmol) en piridina (6,5 ml) se trató con 4-dimetilaminopiridina (71 mg, 0,6 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,41 ml, 2,9 mmol) y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró a un residuo bruto que se purificó por gel de sílice para dar el producto deseado (0,46 g, 89%). LCMS para $C_{12}H_5BrF_4N_5O_4$ ($M + H$)⁺: $M/z = 438,0, 439,9$.

Paso 2. 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-[4-(metilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[0328]



[0329] Una solución de *N*-(0,59 mg, 1,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con carbonato potásico (0,28 g, 2,0 mmol) seguido de yoduro de metilo (125 ml, 2 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo adicional (200 ml, 3,2 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y salmuera (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar un residuo bruto que se purificó por gel de sílice para dar el producto deseado (0,39 g, 81 %). LCMS para $C_{11}H_8PNBR_5O_3$ ($M + H$)⁺: $M/z = 355,9, 358,0$.

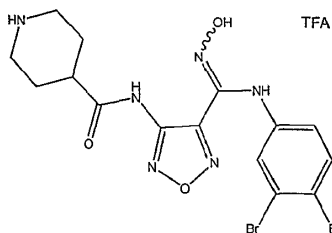
Paso 3. N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-*N'*-hidroxi-4-(metilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0330] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Paso 2, utilizando 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-[4-(metilamino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como material de partida. LCMS para $C_{10}H_{10}PNBR_5O_2$ ($M + H$)⁺: $M/z = 329,9, 332,0$.

Ejemplo 50

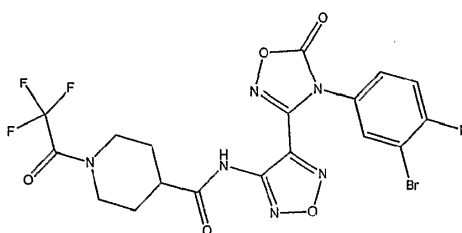
N-{4-[(*E*, *Z*)-[(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}piperidina-4-carboxamida

[0331]



5 **Paso 1. N-{4-[4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-(trifluoroacetil)piperidina-4-carboxamida**

[0332]



10
15 **[0333]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 usando 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 1-(trifluoroacetil)piperidina-4-cloruro de carbonilo como materiales de partida. LCMS para $C_{18}H_{14}BrF_4N_6O_5(M + H)^+$: $M/z = 549,0, 550,9$.

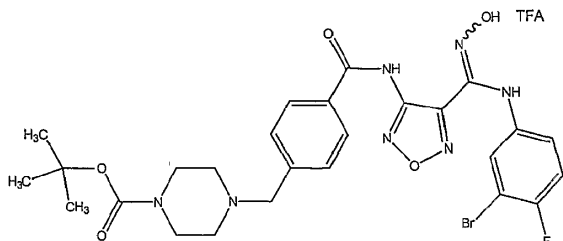
15 **Paso 2. N-{4-[(E,Z)-[3-(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il)piperidina-4-trifluoroacetato de carboxamida**

20 **[0334]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Paso 2, utilizando *N* como material de partida. LCMS para $C_{15}H_{17}PNBR_6O_3(M + H)^+$: $M/z = 427,0, 429,9$.

Ejemplo 51

25 **4-{4-[[4-[(E,Z)-[3-(3-bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]amino]carbonil]bencil}piperazina-1-trifluoroacetato de carboxilato ter-butílico**

[0335]

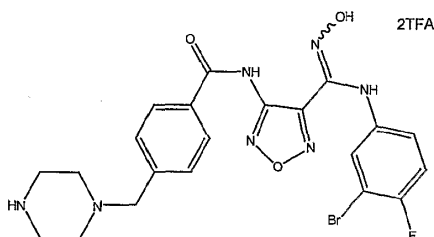


30
35 **[0336]** Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, 88 μ mol), 4-[[4-(*ter*-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]metil]ácido benzoico (84 mg, 0,26 μ mol), y 4-dimetilaminopiridina (6,4 mg, 53 μ mol) en piridina (0,75 ml) se trató con cloruro de fosforilo (25 ml, 0,27 μ mol) gota a gota a -15°C . La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100°C durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a residuo que se rediluyó con metanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,3 ml, 0,6 μ mol), y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (50 ml, 0,9 μ mol), se filtró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (29 mg, 45%). LCMS para $C_{26}H_{30}PNBR_7O_5(M + H)^+$: $M/z = 618,0, 620,0$.

Ejemplo 52

W-{4-[(E,ZH(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-(piperazin-1-ilmetil)bis(trifluoroacetato) de benzamida

[0337]



5 [0338] Una solución de 4-{4-[(E,ZM(3-bromo-4-fluorofenil)aminol-(hidroxiimino)-metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]amino)carbonil]-bencil}piperazina-1-trifluoroacetato de carboxilato ter-butílico (25 mg, 34 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1 ml), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (15 mg, 59%). LCMS para $C_{21}H_{22}PNBR_7O_3(M + H)^+$: M/z = 518,0, 520,0.

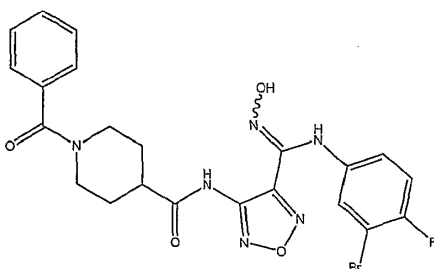
10

Ejemplo 53

1-benzoil-N-{4-[(E,Z)-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}piperidina-4-carboxamida

15

[0339]

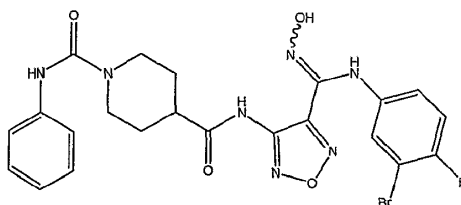


20 [0340] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35, Paso 2, utilizando N-{4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}piperidina-4-trifluoroacetato de carboxamida y cloruro de benzoílo como materiales de partida. LCMS para $C_{22}H_{21}PNBR_6O_4(M + H)^+$: M/z = 531,0, 533,0.

Ejemplo 54

N(4)-{4-[(E,Z)-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-N(1)-fenilpiperidina-1,4-dicarboxamida

30 [0341]



35 [0342] Una solución de N-{4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}piperidina-4-trifluoroacetato de carboxamide (20 mg, 35 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 20 mmol) en acetonitrilo (0,13 ml) se trató con fenil isocianato y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se rediluyó con etanol (0,4 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,12 ml, 0,24 mmol), y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (20 ml, 0,35 mmol), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (6 mg, 31%). LCMS para $C_{22}H_{22}PNBR_7O_4(M + H)^+$: M/z = 546,0, 548,0.

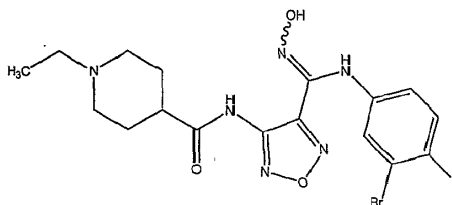
40

Ejemplo 55

N-{4-[(*E,Z*)(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-etilpiperidina-4-trifluoroacetato de carboxamida.

5

[0343]



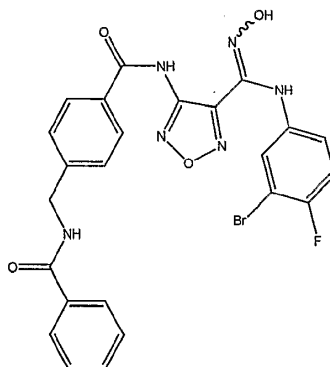
10 [0344] Una solución de *N*-{4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il} piperidina-4-trifluoroacetato de carboxamida (20 mg, 35 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se trató con *N,N*-Diisopropiletilamina (12 ml, 71 mmol) seguido de yodoetano (4 ml, 53 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se rediluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,2 ml, 0,4 mmol), y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (50 ml, 0,88 mmol), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg, 25%). LCMS para $C_{17}H_{21}PNBr_6O_3(M + H)^+$: $M/z = 455,0, 457,0$.

15

Ejemplo 56

20 **4-[(benzoilamino)metil]-*N***-{4-[(*E,Z*)-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il} benzamida

[0345]



25

30 [0346] Una solución de 4-(aminometil)-*N*-{4-[(*E,Z*)-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}trifluoroacetato de benzamida (30 mg, 51 mmol) y ácido benzoico (9,3 mg, 76 mol) en diclorometano (0,4 ml) y *N,N*-Dimetilformamida (0,1 ml) se trató con *N,N*-Diisopropiletilamina (22 ml, 0,1 mmol) y 0,6 M de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol en *N,N*-Dimetilformamida (20 ml, 10 mmol) seguido por *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-Etilcarbodiimida (14,5 mg, 76 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se rediluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,3 ml, 0,6 mmol), y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (50 ml, 0,88 mmol), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (4 mg, 14%). LCMS para $C_{24}H_{19}BrFN_6O_4(M + H)^+$: $M/z = 553,0, 555,0$.

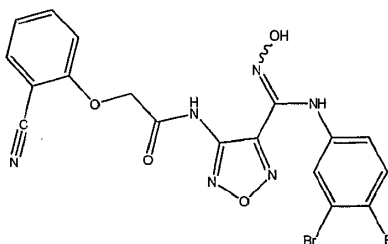
35

Ejemplo 57

40 ***W***-{4-[(*E,Z*)(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-(2-cianofenoxi) acetamida

40

[0347]

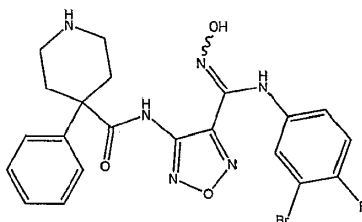


- 5 [0348] Una solución de (2-cianofenoxi)ácido acético (62 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con cloruro de oxalilo (60 ml, 0,7 mmol) seguido por *N,N*-Dimetilformamida (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas y se concentró a un residuo bruto que se diluyó con piridina y se trató con 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (40 mg, 0,12 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7 mg, 58 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, se rediluyó con etanol (1,45 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,3 ml, 0,6 mmol), y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (50 ml, 0,88 mmol), se filtró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (4 mg, 7%). LCMS para $C_{18}H_{13}PNBR_6O_4(M + H)^+$: $M/z = 474,9, 477,0$.

15 **Ejemplo 58**

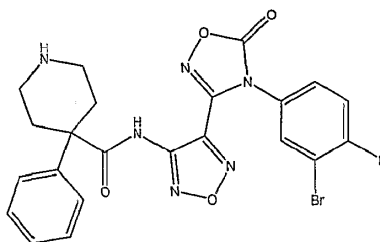
N{4-[(*E,Z*)-[(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-fenilpiperidina-trifluoroacetato de carboxamida

20 [0349]



25 **Paso 1.** *N*-{4-[4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-fenilpiperidina-4-trifluoroacetato de carboxamida

[0350]



- 30 [0351] Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,15 g, 0,44 mmol), 1-(*ter*-Butoxicarbonil)-4-fenilpiperidina-4-ácido carboxílico (0,4 g, 1,3 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (32 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con cloruro de fosforilo (0,13 ml, 1,4 mmol) y se calentó en el microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar un residuo bruto que se purificó por gel de sílice para dar el producto acoplado, 4-[(4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il)amino]carbonil]-4-fenilpiperidina-1-carboxilato *ter*-butílico. Este material se diluyó con diclorometano (5 ml) y se trató con HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (3 mL) y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (10 mg, 4%). LCMS para $C_{22}H_{19}PNBR_6O_4(M + H)^+$: $M/z = 529,0, 531,0$.

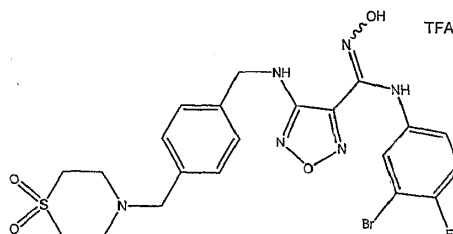
Paso 2. trifluoroacetato

[0352] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Paso 2, utilizando *N*-4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-fenilpiperidina-4-trifluoroacetato de carboxamida como material de partida. LCMS para $C_{21}H_{21}PNBR_6O_3(M + H)^+$: $M/z = 503,0, 504,9$.

5 Ejemplo 59

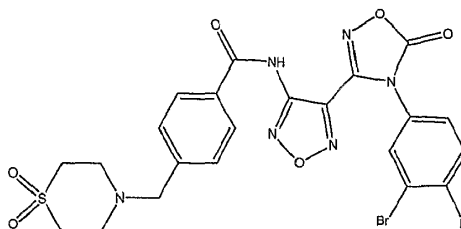
***N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-({4-[(1,1-dioxidothiomorfolin-4-il)metil]bencil}amino)-*N'*-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida trifluoroacetato**

10 [0353]



15 **Paso 1. *N*-{4-[4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol]-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-[(1,1-dioxi-dotiomorfolin-4-il)metil]trifluoroacetato de benzamida**

[0354]



20

25 [0355] Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,50 g, 1,5 mmol), 4-[(1,1-dioxidothiomorfolin-4-il)metil]ácido benzoico (1,0 g, 3,7 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (110 mg, 0,88 mmol) en acetonitrilo (8,3 ml) y piridina (1,2 ml) se trató con cloruro de fosforilo (0,42 ml, 4,5 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min., se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (50 ml), bicarbonato de sodio saturado (50 ml), y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La purificación de la mezcla de reacción bruta por LCMS preparativa proporcionó el producto deseado (0,36 g, 35%). LCMS para $C_{22}H_{19}PNBR_6O_6S(M + H)^+$: $M/z = 593,0, 595,0$.

30 **Paso 2. *N*-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]bencil}amino)-*N'*-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3- trifluoroacetato de carboximidamida**

35 [0356] Una solución de *N*-4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-trifluoroacetato (20 mg, 28 mmol) en tetrahidrofurano (0,83 ml) se trató con 2,0 M de complejo de borano-sulfuro de dimetilo en tolueno (42 ml, 85 mmol) se calentó en el microondas a 130 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se trató con 2,0 M adicional de complejo de borano-sulfuro de dimetilo en tolueno (40 ml, 80 mmol) y se calentó en el microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético, se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (1 mg, 5%). LCMS para $C_{21}H_{23}PNBR_6O_4S(M + H)^+$: $M/z = 553,0, 554,9$.

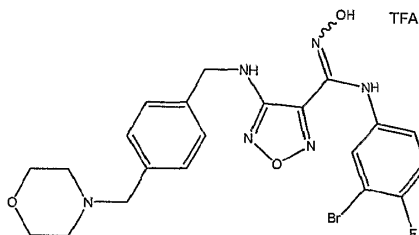
40

Ejemplo 60

***N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxi-4-{{4-(morfolin-4-ilmetil)bencil}amino}-1,2,5-oxadiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

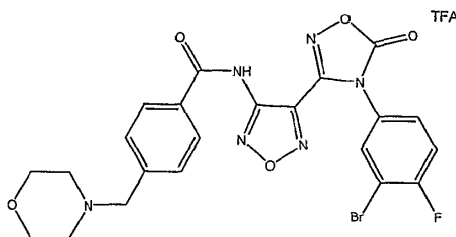
45

[0357]



5 **Paso 1. N-(4-(4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(morfolin-4-ilmetil)trifluoroacetato de benzamida**

[0358]



10 **[0359]** Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59, Paso 1, usando 4-(morfolin-4-ilmetil)ácido benzoico como material de partida. LCMS para $C_{22}H_{19}PNBR_6O_5(M + H)^+$: M/z = 544,9, 547,0.

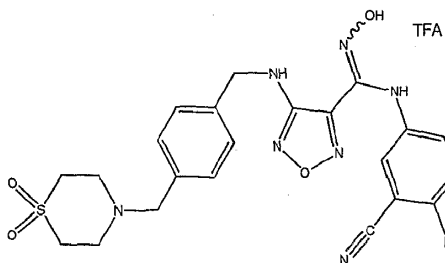
15 **Paso 2. N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-([4-(morfolin-4-ilmetil)encil]amino)-1,2,5-oxadiazole-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

20 **[0360]** Una solución de N-(4-(4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(morfolin-4-ilmetil)-trifluoroacetato de benzamida (60 mg, 91 μ mol) en benceno (1,8 ml) se trató con pentacloruro de fósforo (76 mg, 0,36 μ mol) y se agitó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo que se diluyó con etanol (1,4 ml), se trató con cianoborohidruro de sodio (17 mg, 0,27 μ mol), y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (50 ml) y se purificó por LCMS preparativa para dar el intermedio. Este material se diluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,2 ml, 4 μ mol), y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (15 mg, 27%). LCMS para $C_{21}H_{23}PNBR_6O_3(M + H)^+$: M/z = 505,0, 507,0.

25 **Ejemplo 61**

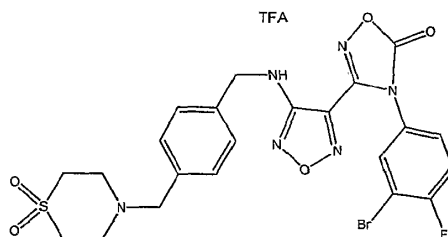
30 **N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-([4-((1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metil)encil]amino)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

[0361]



35 **Paso 1. 4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-[4-([4-((1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metil)encil]amino)-1,2,5-oxadiazol-il]-1,2,4-oxadiazol-5-(4H)-ona trifluoroacetato**

40 **[0362]**



5 **[0363]** Una solución de 4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-[4-((1,1-dioxido-2-morfolin-4-il)metil)encil]amino)-1,2,5-oxadiazol-il]-1,2,4-oxadiazol-5-(4H)-ona trifluoroacetato (20 mg, 28 mmol) en piridina (0,5 ml) se trató con pentacloruro de fósforo (18 mg, 85 mmol) y se agitó a 0 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con etanol (1 ml), se trató con cianoborohidruro de sodio (5 mg, 85 mmol), y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (9 mg, 47%). LCMS para $C_{22}H_{21}PNBR_6O_5S$ (M + H)⁺: M/z = 579,0, 581,0.

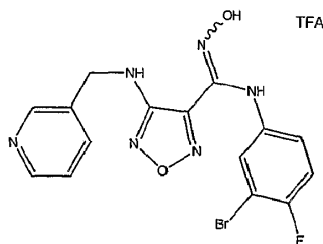
10 **Paso 2. N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-4-((4-((1,1-dioxido-2-morfolin-4-il)metil)encil)amino)-1,2,5-oxadiazol-il]-1,2,4-oxadiazol-5-(4H)-ona trifluoroacetato**

15 **[0364]** Una solución de N-(3-Ciano-4-fluorofenil)-4-((4-((1,1-dioxido-2-morfolin-4-il)metil)encil)amino)-1,2,5-oxadiazol-il]-1,2,4-oxadiazol-5-(4H)-ona trifluoroacetato (10 mg, 14 mmol), cianuro de cinc (5 mg, 43 mmol), y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (8 mg, 7 mmol) en N, N-dimetilformamida (0,25 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con 3:1 de acetonitrilo/agua (2 ml), se filtró y se purificó por LCMS preparativa para dar el trifluoroacetato intermedio. Este material se diluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,1 ml), y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (50 ml, 0,9 mmol), se filtró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (1 mg, 11%). LCMS para $C_{22}H_{23}FN_7O_4S$ (M + H)⁺: M/z = 500,0.

Ejemplo 62

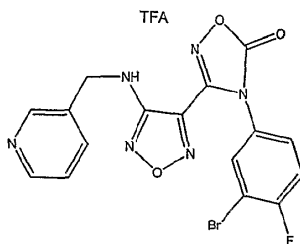
25 **N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

[0365]



30 **Paso 1. 4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-[4-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona trifluoroacetato**

35 **[0366]**



40 **[0367]** Una solución de N-{4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2,2,2-trifluoroacetamida (50 mg, 0,11 mmol), alcohol nicotinilo (14 ml, 0,15 mmol) y trifenilfosfina (42 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (0,35 ml) a 0 °C se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (34 ml, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (4 mg, 6%). LCMS para $C_{16}H_{11}PNBR_6O_3$ (M + H)⁺: M/z = 432,9, 434,9.

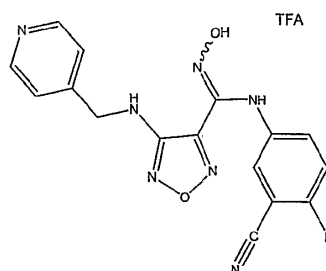
Paso 2.N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-4-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,5-Oxadiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida

5 [0368] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Etapa 2, utilizando 4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-{4-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona trifluoroacetato como material de partida. LCMS para $C_{15}H_{13}PNBR_6O_2(M + H)^+$: $M/z = 406,9, 408,9$.

Ejemplo 63

10 **N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-trifluoroacetato de carboximidamida**

[0369]



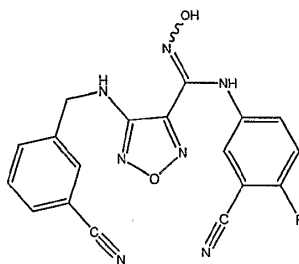
15 [0370] Una solución de *N*-{4-[4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il} trifluoroacetato de isonicotinamida (37 mg, 72 μ mol) en piridina (1,5 ml) a 0 °C se trató con pentacloruro de fósforo (45 mg, 0,22 μ mol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con etanol (2,5 ml), se trató con cianoborohidruro de sodio (14 mg, 0,22 μ mol), y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por LCMS preparativa para dar el trifluoroacetato intermedio. Este material se diluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,2 ml), y se agitó durante 45 min. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC preparativa dio el producto deseado (8 mg, 24%). LCMS para $C_{16}H_{13}FN_7O_2(M + H)^+$: $M/z = 354,0$.

20

Ejemplo 64

4-[(3-cianobencil)amino]-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

30 [0371]



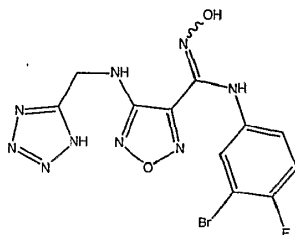
35 [0372] Una solución de 3-ciano-*N*-{4-[4-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}benzamida (30 mg, 72 μ mol) en benceno (2 ml) a 0 °C se trató con pentacloruro de fósforo (45 mg, 0,22 μ mol) y se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con etanol (2,5 ml), se trató con cianoborohidruro de sodio (14 mg, 0,22 μ mol), y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por LCMS preparativa para dar el 5-[3-{4-[(3-cianobencil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il]-2-fluorobenzonitrilo intermedio. Este material se diluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,2 ml), y se agitó durante 45 min. La purificación de la mezcla de reacción en bruto por HPLC preparativa dio el producto deseado (3 mg, 11%). LCMS para $C_{18}H_{13}FN_7O_2(M + H)^+$: $M/z = 378,0$.

40

Ejemplo 65

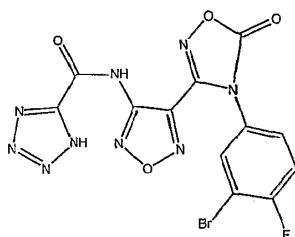
45 **N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-4-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0373]



5 **Paso 1. N-(4-(4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1H-tetrazol-5-carboxamida**

[0374]



10 **[0375]** Una solución de 3-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (50 mg, mmol 0,15) y 4-dimetilaminopiridina (11 mg, 88 mmol) en acetonitrilo (0,8 ml) y piridina (0,12 ml) se trató con cloruro de fosforilo (42 ml, 0,45 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetonitrilo 3:1/agua, y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (14 mg, 22%). LCMS para $C_{12}H_6PNBR_9O_4(M + H)^+$: M/z = 437,8, 439,9.

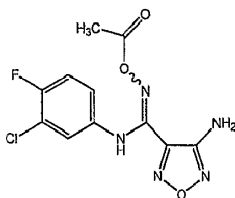
15 **Paso 2.N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-4-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

20 **[0376]** Una solución de N-(4-[4-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1H-tetrazol-5-carboxamida (12 mg, 27 mmol) en piridina (0,3 ml) se trató con pentacloruro de fósforo (13 mg, 60 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, se concentró, se rediluyó con tolueno y se concentró de nuevo hasta un residuo. Este material se diluyó con etanol (1 ml), se trató con cianoborohidruro de sodio (5 mg, 82 mmol), y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con etanol (1 ml), se trató con hidróxido de sodio 2,0 M en agua (0,2 ml), y se agitó durante 45 min. La purificación de la mezcla de reacción bruta por LCMS preparativa proporcionó el producto deseado (2 mg, 19%). LCMS para $C_{11}H_{10}PNBR_9O_2(M + H)^+$: M/z = 398,0, 400,0.

25 **Ejemplo 66**

30 **N-(Acetiloxi)-4-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0377]

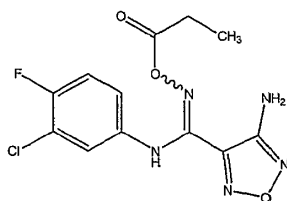


35 **[0378]** Una solución de 4-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (0,1 g, 0,37 mmol) en anhídrido acético se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (625 mg, 54%). LCMS para $C_{11}H_{10}ClFN_5O_3(M + H)^+$: M/z = 314,1.

40 **Ejemplo 67**

45 **4-Amino-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(Propioniloxi)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida**

[0379]

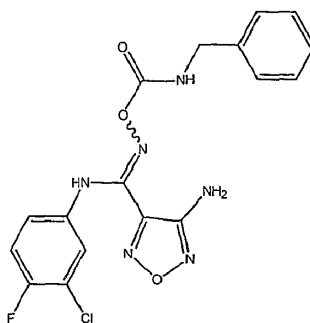


5 **[0380]** Una solución de 4-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (0,1 g, 0,37 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol) en diclorometano (4 ml) se trató con cloruro de propanoilo (38 ml, 0,44 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (57 mg, 47%). LCMS para $C_{12}H_{12}ClFN_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 328,0$.

10 Ejemplo 68

4-Amino-*N'*-[(Bencilamino)carbonil]oxi-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0381]



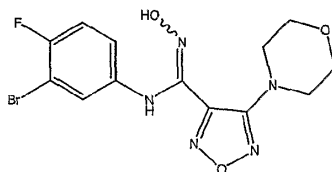
15

20 **[0382]** Una solución de 4-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (50 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-Diisopropiletilamina (64 ml, 0,37 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con isocianato de bencilo (29 mg, 0,22 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (18 mg, 24%). LCMS para $C_{17}H_{15}ClFN_6O_3(M + H)^+$: $M/z = 405,0$.

25 Ejemplo 69

N-(3-bromo-4-fluorofenil)-*N'*-Hidroxi-4-morfolin-4-il-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

[0383]

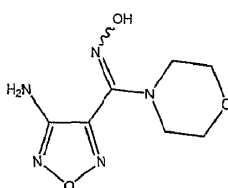


30

Paso 1. 4 - [(E, Z)-(Hidroxiimino)(morfolin-4-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

[0384]

35

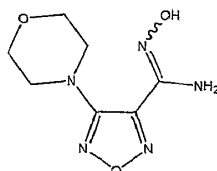


[0385] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 usando morfolina como material de partida. LCMS para $C_7H_{12}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 214,0$.

Paso 2. N'-hidroxi-4-morfolin-4-il-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

5

[0386]

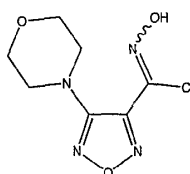


10 [0387] Una solución de 4-[(E, Z)-(Hidroxiimino)(morfolin-4-il)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-amina (0,1 g, 0,47 mmol) en 1,2-etanodiol (1,6 ml) se trató con hidróxido de potasio (94 mg, mmol 1,7) y se agitó a 130 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de potasio adicional (53 mg, 0,94 mmol) y se agitó a 140 °C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con HCl 6,0 M, y se purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (70 mg, 70%). LCMS para $C_7H_{12}N_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 214,1$.

15

Paso 3. N-hidroxi-4-morfolin-4-il-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidoilo

[0388]



20

25 [0389] Una solución de N-hidroxi-4-morfolin-4-il-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (66 mg, 0,3 mmol) en 6,0 M HCl (0,62 ml) a 5-10 °C se trató con una solución de nitrito sódico (32 mg, 0,47 mmol) en agua (0,5 ml) gota a gota y se agitó durante 2 horas a 0 °C. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua con hielo para dar el producto deseado (22 mg, 30%). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (30 ml) que se lavó con salmuera (10 ml), se filtró y se concentró para dar el producto adicional (23 mg, 32%) que contenía impurezas menores. El material combinado se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

25

Paso 4. N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-Hidroxi-4-morfolin-4-il-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

30

[0390] Una solución de N-Hidroxi-4-morfolin-4-il-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidoilo (40 mg, 0,17 mmol) y 3-bromo-4-fluoroanilina (49 mg, 0,26 mmol) en etanol (1 ml) se trató con una solución de N,N-Diisopropiletilamina (45 ml, 0,26 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se agitó durante 62 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (32 mg, 48%). LCMS para $C_{13}H_{14}ClFN_5O_3(M + H)^+$: $M/z = 386,0, 388,0$.

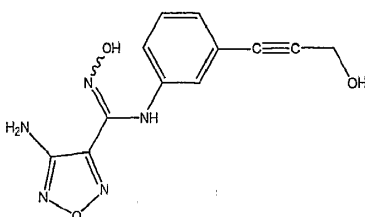
35

Ejemplo 70

4-Amino-N'-Hidroxi-N-[3-(3-hidroxi-1-prop-1-yl)fenil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida

40

[0391]



45

[0392] Una solución de 4-amino-N'-Hidroxi-N-(3-yodofenil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida (19 mg, 55 μmol), 2-propin-1-ol (3,6 l, 62 mol), bis (trifenilfosfina) paladio (II) cloruro (1 mg, 2 μmol), y yoduro de cobre (I) (0,4 mg, 2 μmol) en N,N-Dimetilformamida (0,5 ml) se trató con N,N-Dietilamina (74 ml, 0,72 mmol) y se calentó en el microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo/agua 1:1 (1,5 ml), se filtró y se

purificó por LCMS preparativa para dar el producto deseado (4 mg, 28%). LCMS para $C_{12}H_{12}N_5O_3(M + H)^+$: M/z = 274,0.

[0393] Otros compuestos ejemplares de la invención se proporcionan a continuación en la Tabla 1.

5 [0394] Los ejemplos 81-97, 99-110, 112-115, 118, 176, 182, 203-206, 229, 270, 273, 274, y 278-287 son ejemplos de referencia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

TABLA 1				
Ex. No	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
71		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-ciclopentano carboxamida	Ex. 35	350.0
72		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)] trifluoroacetato nicotinamida	Ex. 35	359.0
73		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-isonicotinamida trifluoroacetato	Ex. 35	359.0
74		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-2-metoxibenzamida	Ex. 35	388.1
75		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-3-metoxibenzamida	Ex. 35	387.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
76		N-{4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metoxibenzamida	Ex. 35	388.0
77		2-Cloro-N-{4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida	Ex.35	391.9
78		3-Cloro-N-{4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida	Ex. 35	391.9
79		4-Cloro-N-{4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida	Ex. 35	391.9
80		N-{4 - [(E, Z) - [(3-cloro-fenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3,3-dimetilbutanamida	Ex. 35	352.0

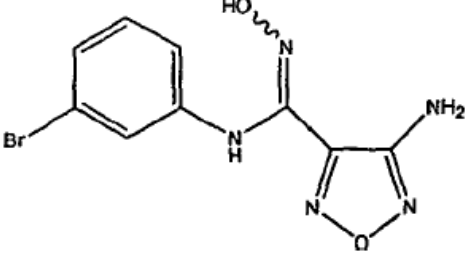
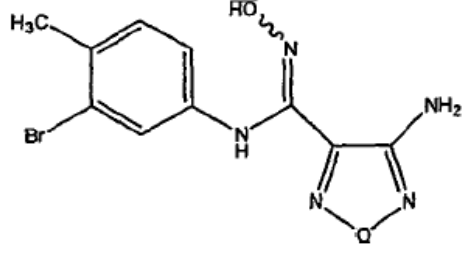
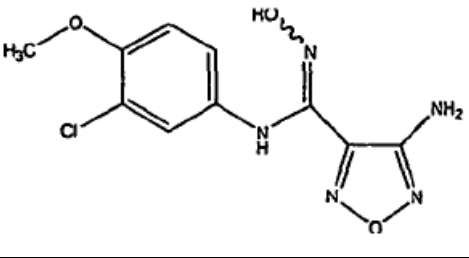
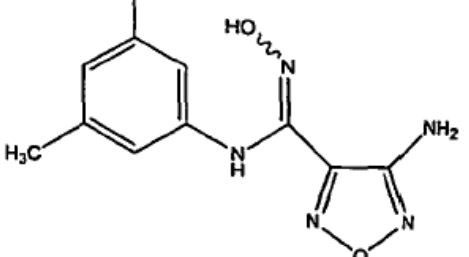
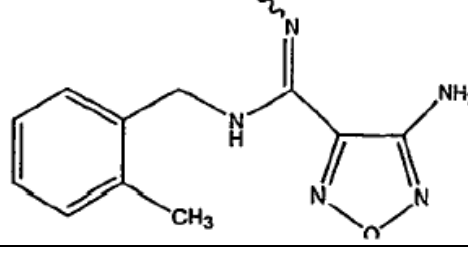
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
81		4-Amino-N-(3-bromofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	298.0, 300.0
82		4-Amino-N-(3-bromo-4-metilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	312.1, 314.1
83		4-Amino-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	284.1
84		4-Amino-N-(3,5-dimetilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	248.2
85		4-Amino-N'-hidroxi-N-(2-metilbenzil)-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	248.2

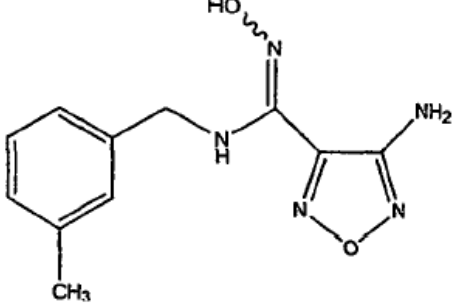
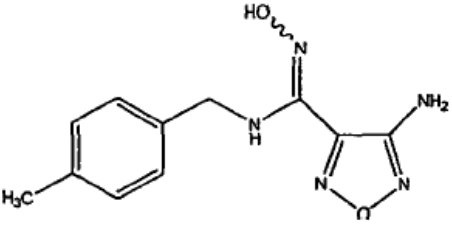
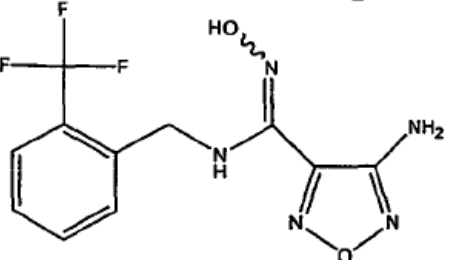
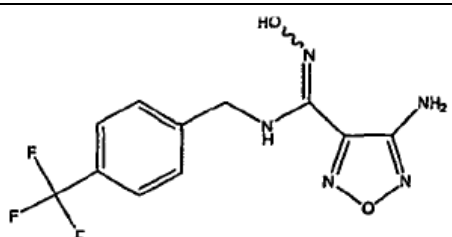
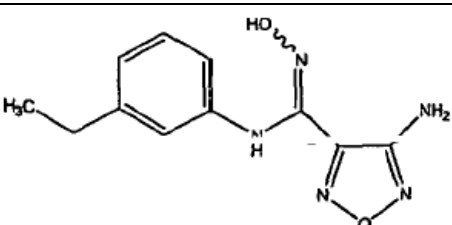
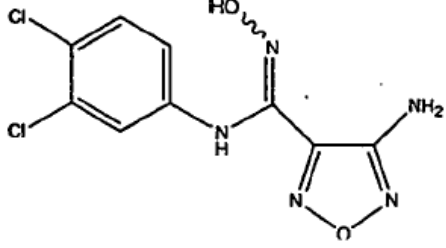
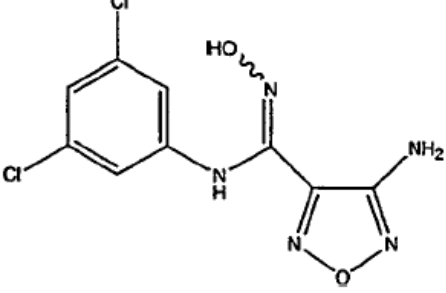
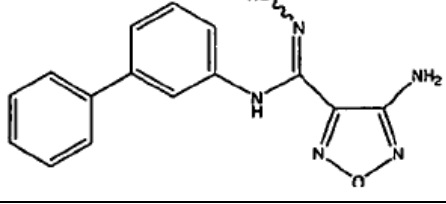
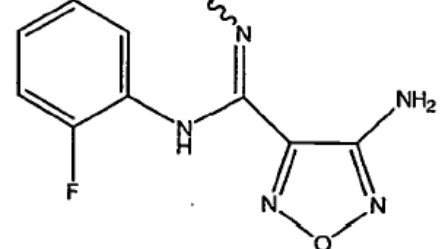
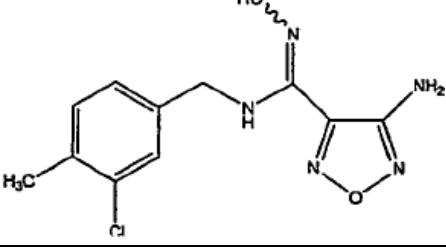
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
86		4-Amino-N'-hidroxi-N-(3-metilbenzil) -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	248.2
87		4-Amino-N'-hidroxi-N-(4-metilbenzil) -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	248.2
88		4-Amino-N'-hidroxi-N-[2-(trifluorometil)-benzil] -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	302.1
89		4-Amino-N'-hidroxi-N-[4-(trifluorometil)-benzil] -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	302.1
90		4-Amino-N-(3-etilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	248.1

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
91		4-Amino-N-(3,4-diclorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	288.1
92		4-Amino-N-(3,5-diclorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	288.1
93		4-Amino-N-bifenil-3-il-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	296.1
94		4-Amino-N-(2-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	238.1
95		4-Amino-N-(3-cloro-4-metil-benzil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex.1	282.1

45

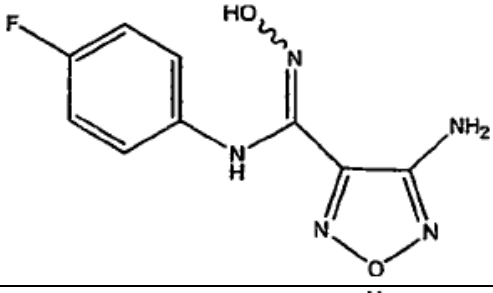
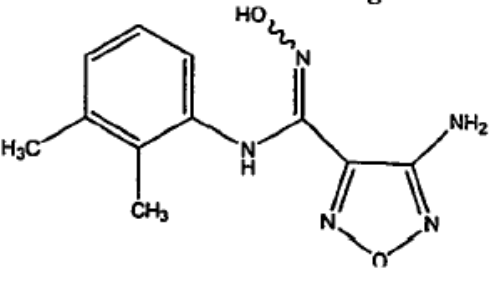
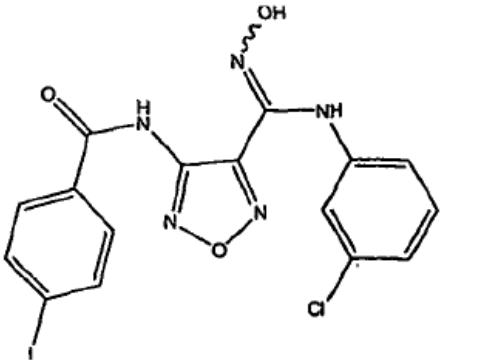
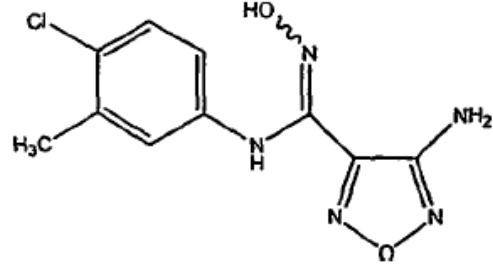
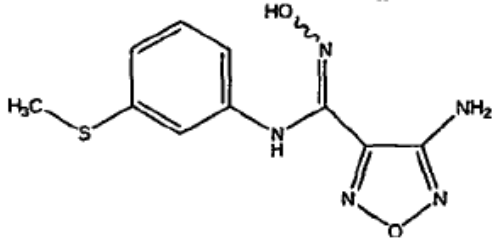
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
96		4-Amino-N-(4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	238.1
97		4-Amino-N-(2,3-dimetilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	248.2
98		N-(4-((E,Z)-[(3-cloro-fenil) amino] (hidroxi-imino) metil) -1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-iodobenzamida	Ex. 35	483.8
99		4-Amino-N-(4-cloro-3-metilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	268.2
100		4-Amino-N'-hidroxi-N-[3(metiltio)fenil] -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	266.0

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
101		4-Amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	268.1
102		4-Amino-N-(3-fluoro-2-metilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	252.1
103		4-Amino-N'-hidroxi-N-(3-vinilfenil)-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	246.1
104		4-Amino-N-(3-etinilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	244.0
105		4-Amino-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	252.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
106		4-Amino-N'-hidroxi-N-(3-iodofenil) - 1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	345.9
107		4-Amino-N'-hidroxi-N-(3-isopropilfenil) - 1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	262.2
108		4-Amino-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	316.1
109		4-Amino-N'-hidroxi-N-(4-fenilbutil) - 1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	276.2
110		4-Amino-N'-hidroxi-N-[3-(1,3-oxazol-5-il) fenil] - 1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	287.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
111		N-(4 - [(E, Z) - [(3-cloro-fenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-cianobenzamida	Ex. 35	382.9
112		4-Amino-N'-hidroxio-N-[1-feniletil] -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	248.2
113		4-Amino-N'-hidroxio-N-1-naftil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	270.2
114		4-Amino-N'-hidroxio-N-2-naftil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	270.2
115		4-Amino-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-N'-hidroxio-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	272.1

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
116		N-{4 - [(E, Z) - {4-Fluoro-3 - (trifluorometil) fenil} amino} (Hidroxi-imino) metil] -1,2,5 - oxadiazol-3-il} nicotinamida trifluoroacetato	Ex. 35	411.1
117		N-{4 - [(E, Z) - {4-Fluoro-3 - (trifluorometil) fenil} amino} (Hidroxiimino) metil] -1,2,5 - oxadiazol-3-il} isonicotinamida trifluoroacetato	Ex. 35	411.1
118		4-Amino-N-(3-ciclopropilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	260.2
119		N-{4 - [(E, Z) - {3-Bromo-4-fluorofenil} amino} (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida	Ex. 35	420.0, 421.9
120		N-{4 - [(E, Z) - {3-Bromo-4-fluorofenil} amino} (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-nicotinamida trifluoroacetato	Ex. 35	420.9, 422.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 10 121		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-isonicotinamida trifluoroacetato	Ex. 35	421.0, 422.9
15 20 122		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) aminodroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-cianobenzamida	Ex. 35	444.9, 446.9
25 30 123		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-cianobenzamida	Ex. 35	445.0, 447.0
35 40 124		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-naftamida	Ex. 35	470.0, 472.0
45 125		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-naftamida	Ex. 35	470.0, 472.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
126		1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} piperidina-4-carboxamida	Ex. 35	469.0, 471.0
127		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-furamida	Ex. 35	409.9, 411.9
128		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-tiofeno-2-carboxamida	Ex. 35	425.9, 427.9
129		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazole-4-carboxamida	Ex. 35	553.9, 556.0
130		4 - (acetilamino)-N-{4 - [(E, Z) - [(3 -bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida	Ex. 35	476.9, 479.0

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
131		tert-butil {4 - [(4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il] amino)carbonil] benzil} carbamato	Ex. 41	548.9, 551.0
132		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-benzotiofeno-2-carboxamida	Ex. 41	475.9, 477.9
133		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1,3-tiazole-4-carboxamida	Ex. 41	426.9, 428.9
134		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-benzotiofeno-3-carboxamida	Ex. 41	475.9, 477.9
135		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-tiofeno-3-carboxamida	Ex. 41	425.8, 427.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 136		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-1H-imidazole-2-carboxamida	Ex. 41	409.9, 411.9
10 137		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-metil-1,2,3-tiadiazole-5-carboxamida	Ex. 41	441.9, 443.9
15 138		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) carboxamida -1,2,3-tiadiazole-4	Ex. 41	427.9, 429.9
20 139		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) -2,1-benzisoxazole-3-carboxamida	Ex. 41	460.9, 462.9
25 30 35 140		4 - (aminometil)-N-(4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-benzamida trifluoroacetato	Ex. 41	448.9, 450.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 141		<i>N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(((2-feniletil) amino) carbonil)-amino-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida</i>	Ex. 43	463.0, 465.0
10 142		<i>N-(3-Bromo-4-fluorofenil) -4 - [[(ciclopentilamino) carbonil] a mino]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida</i>	Ex. 43	426.9, 428.9
15 143		<i>N-(3-Bromo-4-fluoro-fenil) -4 - ([[3-cianof enil]-carbonil] amino) a mino)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida</i>	Ex. 43	459.9, 461.9
20 144		<i>N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-terc-butil-1-metil-1H-pirazole-5-carboxamida</i>	Ex. 35	480.0, 482.0
25 145		<i>N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-metoxiacetamida</i>	Ex. 35	387.9, 389.9
30 35				

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 146		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} ciclopentanocarboxamida	Ex. 35	412.0, 413.9
10 147		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-butanamida	Ex. 35	385.9 388.0
15 20 148		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-propanamida	Ex. 35	386.0 387.9
25 149		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-propanamida	Ex. 35	371.9, 373.9
30 35 150		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} ciclohexanocarboxamida	Ex. 35	426.0, 427.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 151		4-Amino-N-(2,3-diclorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 47	288.0
10 152		4-Amino-N-(3-clorofenil)-N'-hidroxi-N-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex.1	268.1
15 20		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1H-bencimidazol-5-carboxamida	Ex. 35	460.0, 462.0
25 30		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-fenoxiacetamida	Ex. 35	449.9, 451.8
35 35		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}ciclobutanocarboxamida	Ex. 35	398.0, 400.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 156		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3-metilbutanamida	Ex. 35	400.0, 402.0
10 157		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3-piridin-3-il propanamida trifluoroacetato	Ex. 35	449.0, 450.9
15 158		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - quinolin-6-carboxamida	Ex. 35	470.9, 472.9
20 159		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2 - (4-clorofenoxi) acetamida	Ex. 35	483.9, 485.9
25 160		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2 - (4-bromofenoxi) acetamida	Ex. 35	527.8, 529.9, 531.8

35

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 161		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-fluorofenoxi) acetamida	Ex. 35	468.0, 470.0
10 162		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-terc-butilfenoxi) acetamida	Ex. 35	506.0, 508.0
15 163		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3-clorofenoxi) acetamida	Ex. 35	483.9, 485.9
20 164		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3,4-diclorofenoxi) acetamida	Ex. 35	518.4, 519.9, 522.0
25 30 35 165		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-naftiloxi) acetamida	Ex. 35	500.1, 502.0

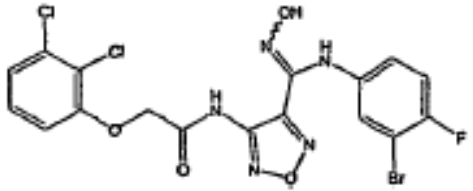
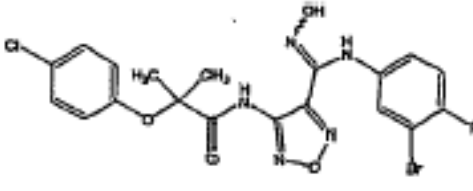
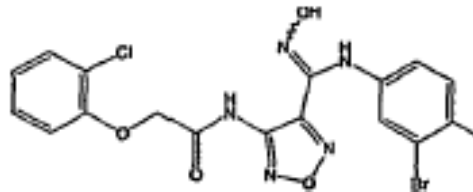
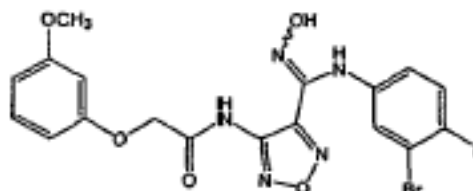
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 10 166		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2,3-diclorofenoxi) acetamida	Ex. 35	517.8, 519.8, 521.8
15 167		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-clorofenoxi)-2-metilpropanamida	Ex. 35	511.9, 513.9
20 25 168		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-clorofenoxi) acetamida	Ex. 35	483.8, 485.9
30 35 169		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3-metoxifenoxi) acetamida	Ex. 35	480.0, 481.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 170		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-metoxifenoxi) acetamida	Ex. 35	479.9, 481.9
10 171		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-metoxifenoxi) acetamida	Ex. 35	480.0, 482.0
15 172		Bencil {4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} carbamato	Ex. 35	449.9, 451.9
20 173		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} acetamida	Ex. 35	357.9, 359.9
25 30 35 174		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} piperidina-1-carboxamida	Ex. 48	427.0, 429.0

40

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 175		<i>N</i> -(3-Bromo-4-fluorofenil) -4 - ((3-cianofenil) (metil) amino carbonilo coche} amino)- <i>N</i> '-hidroxi-1, 2,5 -oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 48	473.9, 476.0
15 176		4-amino- <i>N</i> '-hidroxi- <i>N</i> -(6-metilpiridin-2-il) -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida trifluoroacetato	Ex. 45	235.1
20 177		4 - ((Bencil (metil) amino) de carbonoil} amino)- <i>N</i> -(3-bromo-4-fluorofenil)- <i>N</i> '-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 48	463.0, 464.9
25 30 178		<i>N</i> -(4 - [(<i>E</i> , <i>Z</i>) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) -2-fenilacetamida	Ex. 35	434.0, 436.0
35 179		<i>N</i> -(4 - [(<i>E</i> , <i>Z</i>) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) -2 - (3-metoxifenil) acetamida	Ex.35	464.0, 466.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
5 180		<i>N</i> -(3-Bromo-4-fluorofenil)-4 - (((3-cianofenil) (metil) amino) carbonil) amino)-N'-hidroxi-1, 2,5 - oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 48	473.9, 476.0
10 181		4-amino-N'-hidroxi-N-(6-metilpiridin-2-il) -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida trifluoroacetato	Ex. 45	235.1
15 182		4 - (((Bencil (metil) amino) de carbono il) amino)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 48	463.0, 464.9
20 183		<i>N</i> -(4 - ((E, Z) - ((3-bromo-4-fluorofenil) amino) (hidroximino) metil) - 1,2,5-oxadiazol-3-il) - 2-fenilacetamida	Ex. 35	434.0, 436.0
25 30 35 184		<i>N</i> -(4 - ((E, Z) - ((3-bromo-4-fluorofenil) amino) (hidroximino) metil) - 1,2,5-oxadiazol-3-il) - 2 - (3-metoxifenil) acetamida	Ex.35	464.0, 466.0
40				

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
185		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (4-bromofenil) propanamida	Ex. 35	525.8, 527.8, 529.8
186		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (4-clorofenil) propanamida	Ex. 35	481.9, 483.9
187		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (3-clorofenil) propanamida	Ex.35	481.9, 483.9
188		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (2-fluorofenil) propanamida	Ex. 35	466.0, 467.9
189		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (3-fluorofenil) propanamida	Ex. 35	465.9, 467.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
190		<i>N</i> -{4 - [(<i>E, Z</i>) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (2-clorofenil) propanamida	Ex. 35	481.9, 483.9
191		<i>N</i> -{4 - [(<i>E, 2</i>) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (3-metilfenil) propanamida	Ex. 35	462.0, 464.0
192		<i>N</i> -{4 - [(<i>E, Z</i>) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (3 - (trifluorometil) fenil) propanamida	Ex. 35	515.9, 517.9
193		<i>N</i> -{4 - [(<i>E, Z</i>) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (4-fluorofenil) propanamida	Ex. 35	465.9, 468.0
194		<i>N</i> -{4 - [(<i>E, Z</i>) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3 - (2-metoxifenil) propanamida	Ex. 35	477.9, 479.9

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
195		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3-metoxifenil) propanamida	Ex. 35	477.9 480.0
196		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (4-metoxifenil) propanamida	Ex. 35	477.9 479.9
197		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (4-metilfenil) propanamida	Ex. 35	462.0 463.9
198		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - [4 - (trifluorometil) fenil] propanamida	Ex. 35	515.9 517.9
199		3 - [2,5-bis (trifluorometil)fenil]-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} propanamida	Ex. 35	583.9 585.9

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
200		3 - [3,5-bis (trifluorometil) fenil]-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} propanamida	Ex. 35	583.9, 585.9
201		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2-metil-3-fenilpropanamida	Ex. 35	462.0, 464.0
202		2-bencil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3,3-dimetilbutanamida	Ex. 35	504.0, 506.0
203		4-Amino-N-(5-cloro-2-metoxifenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	284.1
204		4-Amino-N-(5-cloro-2-metilfenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex.1 Ex. 47	268.1 299.0

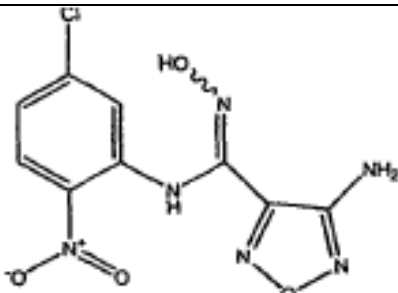
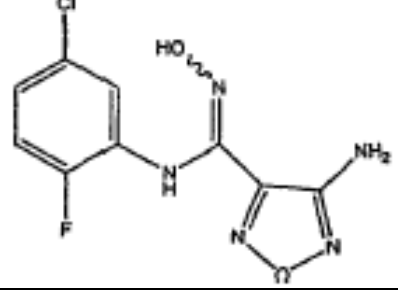
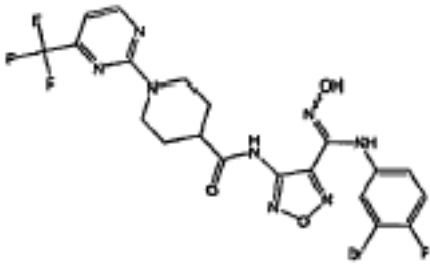
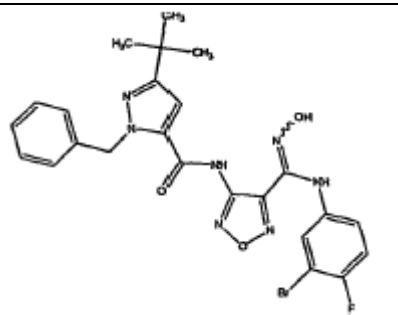
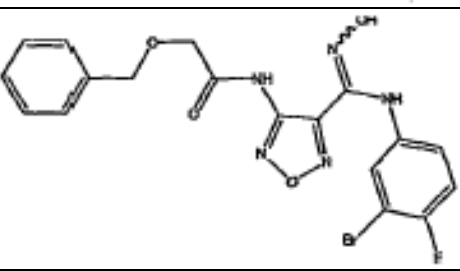
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
205		4-Amino-N-(5-cloro-2-nitrofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 47	299.0
206		4-Amino-N-(5-cloro-2-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 47	272.1
207		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il) - 1 - [4 - (trifluorometil) pirimidin-2-il] piperidina-4-carboxamida	Ex. 35	573.0, 575.0
208		1-bencil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (no hidroximi) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-terc-butil-1H-pirazol-5-carboxamida	Ex. 35	556.0, 558.0
209		2 - (benciloxi)-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5 -oxadiazol-3-il} acetamida	Ex. 35	463.9, 466.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
210		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1 - (4-clorofenil) ciclopentano carboxamida	Ex. 35	521.9, 523.9
211		<i>N</i> -4-[(E,Z)-[(3-Bromo-4-fluorophenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-yl]-3-phenoxybenzamide	Ex. 35	511.9, 513.9
212		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2,4,6-trichlorobenzamide	Ex. 35	521.8, 523.8, 525.8
213		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-metoxibenzamida	Ex. 35	449.9, 451.9
214		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3-metoxibenzamida	Ex. 35	449.9, 451.9

TABLA 1

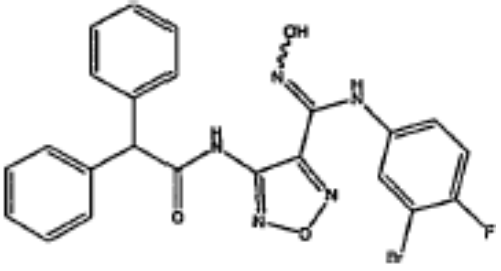
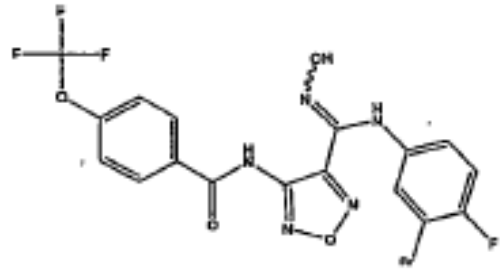
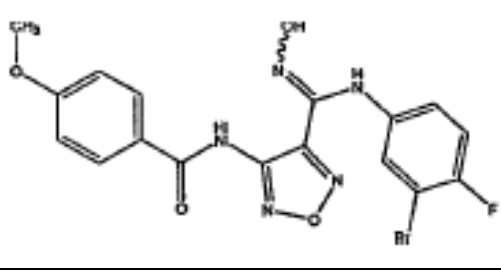
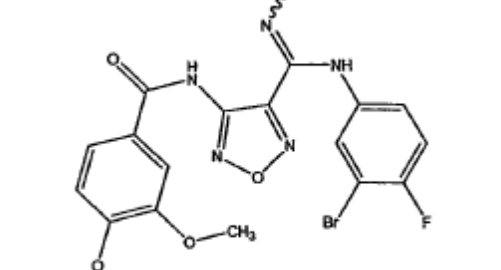
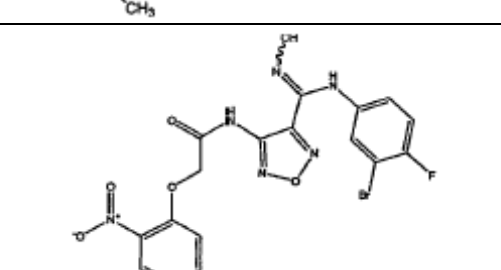
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
215		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2,2 difenilacetamida	Ex. 35	510.0 512.0
216		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4 - (trifluorometoxi) benzamida	Ex. 35	503.9 505.9
217		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 4-metoxibenzamida	Ex. 35	449.9 451.8
218		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3,4-dimetoxibenzamida	Ex. 35	479.9 481.9
219		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-nitrofenoxi) acetamida	Ex. 35	494.9, 496.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
220		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2-cloronicotinamida trifluoroacetato	Ex. 35	454.9 456.9
221		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} bifenil-4-carboxamida	Ex. 35	496.0 497.9
222		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fenilo fluoro)-amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2-(2,6-diclorobencil) - 1,3-tiazol-4-carboxamida	Ex. 35	584.8, 586.8, 588.8
223		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2,6-dimetoxibenzamida	Ex. 35	479.9, 482.0
224		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 4-nitrobenzamide	Ex. 35	464.9, 466.9

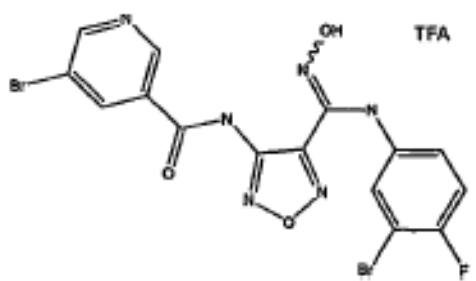
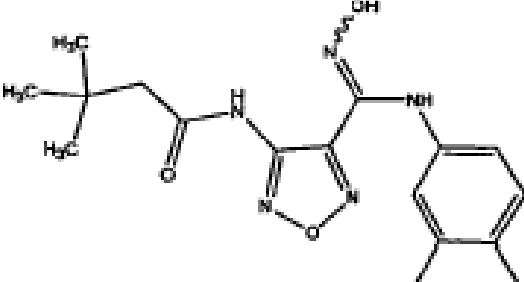
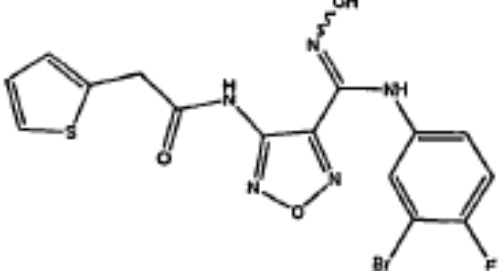
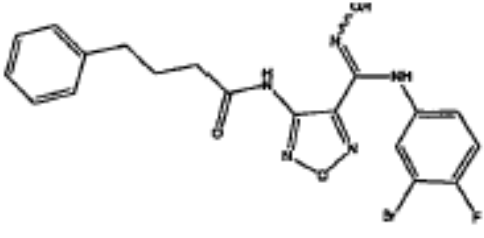
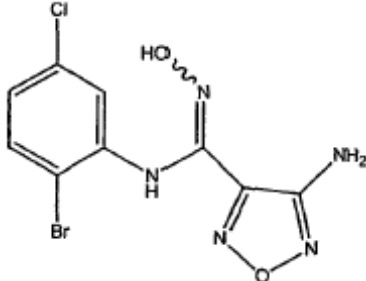
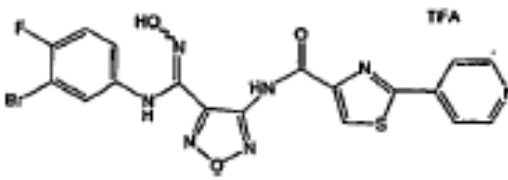
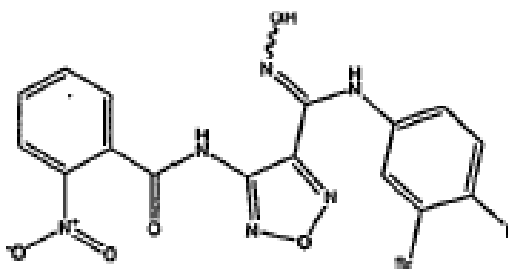
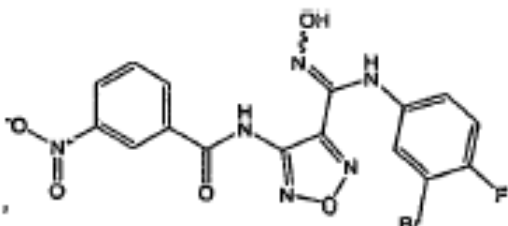
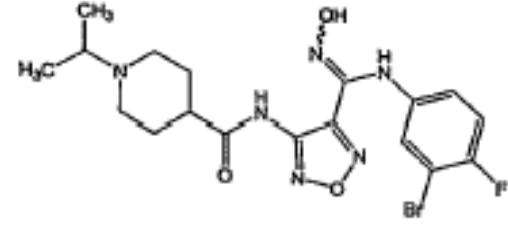
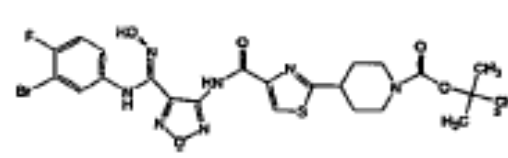
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
225		5-Bromo-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il}trifluoroacetato nicotinamida	Ex. 35	498.8, 500.8, 502.8
226		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3,3-dimetilbutanamida	Ex. 35	413.9, 415.9
227		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2 - (2-tienil) acetamida	Ex. 35	439.9, 441.9
228		N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 4-fenilbutanamida	Ex. 35	462.0, 464.0
229		4-Amino-N-(2-bromo-5-clorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 47	332.0, 334.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
230		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 2,2-dimetilpropanamida	Ex. 35	400.0, 401.9
231		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 4 - (morfolin-4-il-metil) Benzamida trifluoroacetate	Ex. 35	519.0, 521.0
232		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 4 - [(1,1 dioxidothiomorpholin-4-il) metil] benzamide trifluoroacetate	Ex. 35	567.0, 569.0
233		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 1 - (fenilacetil) piperidina-4-carboxamida	Ex. 53	545.0, 547.0
234		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluoro-fenil)amino] - (hidroximino) metil] - 1,2,5-oxadiazol-3-il} - 1 - (metilsulfonil) piperidina-4-carboxamida	Ex. 53	505.0, 507.0

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
235		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida trifluoroacetate	Ex. 35	504.0, 506.0
236		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2-nitrobenzamida	Ex. 35	464.9, 466.9
237		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-nitrobenzamida	Ex. 35	464.9, 466.9
238		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-trifoxadiazol-3-il}-1-isopropilpiperidina-4-carboxamida	Ex. 55	469.0, 471.0
239		<i>tert</i> -butil 4 - {4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino](hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} amino} carbonil] -1,3-tiazol-2-il}-piperidino-1-carboxilato	Ex. 51	510.0 512.0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

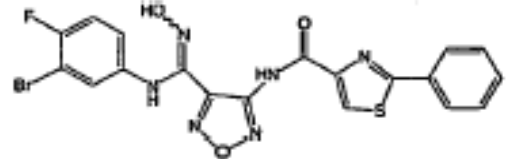
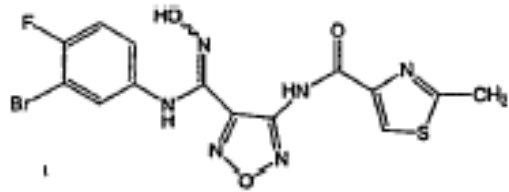
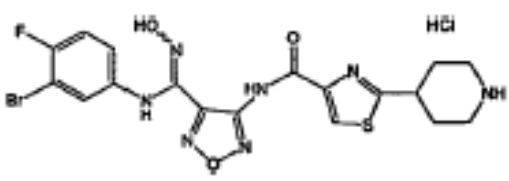
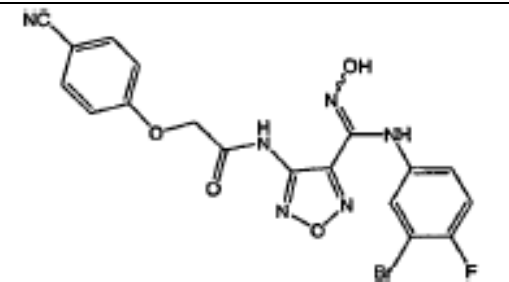
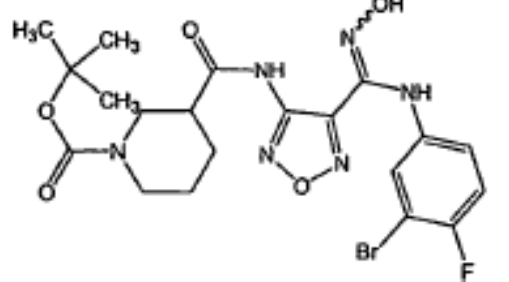
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
240		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2-fenil-1 ,3-tiazol-4-carboxamida	Ex. 35	502.9, 504.9
241		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2-metil-1 ,3-tiazol-4-carboxamida	Ex. 35	441.0, 443.0
242		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-piperidin-4-il-1 ,3-tiazol-4-carboxamida cloridrato	Ex. 52	510.0, 512.0
243		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-cianofenoxi)-acetamida	Ex. 57	475.0, 476.9
244		terc-butil 3 - [({4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}carbonil) amino]-piperidina-1-carboxilato de etilo	Ex. 51	527.0, 529.0

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
245		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3 - (3 nitrofenil) propanamida	Ex. 51	493.0, 494.9
246		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino)metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - acetamida (3-nitrofenoxi)	Ex. 51	494.9, 497.0
247		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-nitrofenoxi) acetamida	Ex. 51	494.9, 496.9
248		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}piperidina-3-carboxamida trifluoroacetato	Ex. 52	426.9, 429.0
249		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino)metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4-metil-2-piridin-3-il-1, 3 - tiazol-5-carboxamida trifluoroacetato	Ex. 57	518.0, 520.0

5

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
250		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida	Ex. 57	441.0 443.0
251		2-Amino-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 1,3-tiazol-4-carboxamida trifluoroacetato	Ex. 57	442.0 444.0
252		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4-metil-2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-carboxamida trifluoroacetato	Ex. 51	519.0 521.0
253		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4-metil-2-[4 - (trifluorometil) fenil] -1,3-tiazol-5-carboxamida	Ex. 51	585.0 587.0
254		N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida	Ex. 57	455.0 457.0

10

5

TABLA 1

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
255		1-Acetil-N-{4- [(E, Z) - [(3-bromo-4- fluorof enil) amino] - (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-pirrolidina-2-carboxamida	Ex. 51	454.9, 456.9
256		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4- fluorofenil) amino] (hidroximino metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1,5-dimetil-1H-pirazole-3- carboxamida	Ex. 35	437.9, 439.9
257		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4- fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5 oxadiazol-3-il}-5-cloro-1 metil-1H-pirazole-4 carboxamida	Ex. 35	457.9, 459.9
258		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4- fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1,3-dimetil-1H-pirazole-5-carboxamida	Ex.35	438.0, 440.0
259		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4- fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida	Ex. 51	424.1 426.0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
260		4 - [(acetilamino) metil]-N-{4 - [(E,Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida	Ex. 56	491.0 493.0
261		<i>N</i> -{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4 metilpiperidina-4-carboxamida trifluoroacetato	Ex. 58	441.0 443.0
262		1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-f luorof enil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-piperidina-3-carboxamida	Ex. 53	469.0 471.0
263		1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-f luorof enil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4 metilpiperidina-4-carboxamida	Ex. 53	483.0 485.0
264		1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-f luorof enil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-fenil-piperidina-4-carboxamida	Ex. 53	545.0 547.0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
265		4 - (benzilamino)-N-(3-bromo-4-N'fluorofenil)-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex.49	406.1 408.0
266		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) -1-etilpiperidina-3-carboxamida trifluoroacetato	Ex. 55	455.0 457.0
267		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-etilpiperazina-1 carboxamida trifluoroacetato	Ex. 48	456.0 458.0
268		4-Acetil-N-(4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-f luorof enil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) piperazina-1 carboxamida	Ex. 48	470.0 472.0
269		<i>N</i> -(4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-f luorof enil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) -2 - (1-etilpiperidin-4-il) -1,3-tiazol-4carboxamida trifluoroacetato	Ex. 55	538.0 540.0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

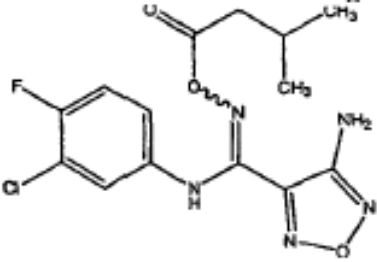
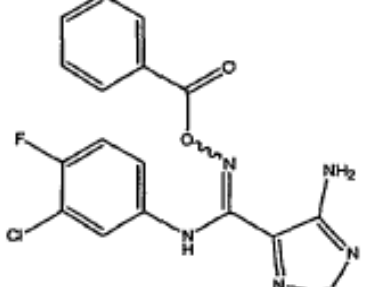
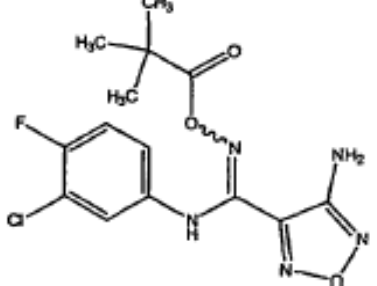
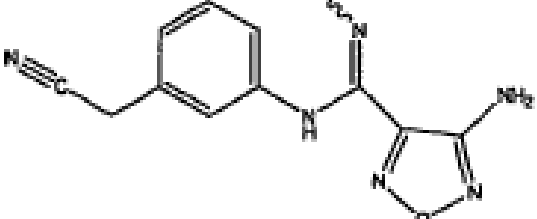
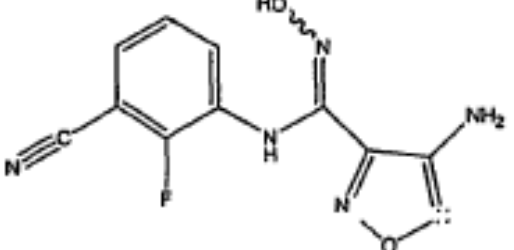
60

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
270		4-Amino-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	263.1
271		N-(3-Bromo-4fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(1,3-tiazol-4-il-metil) amino]-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 60	413.0 415.0
272		N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-[(4-cianobenzil) amino]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 60	431.0 433.0
273		4-Amino-N-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	272.0
274		4-Amino-N-[3-(difluorometil) fenil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	270.1

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
275		N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{(1-metil-piperidin-4-il) metil] amino} -1,2,5-oxadiazole trifluoroacetato-3-carboximidamida	Ex. 60	427.0 429.0
276		N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{{[4 - (piperazin-1-il-metil)-benzil] amino} -1,2,5 -oxadiazol-3 carboximidamida bis (trifluoroacetato)	Ex. 60	504.0 506.0
277		N-(3-Bromo-4-fluorofenil) -4 - ((4 - [(4-etilpiperazin-1-il) metil]benzil} amino)-N'-hidroxi-1,2,5 oxadiazole-3-carboximidamida bis (trifluoroacetato)	Ex. 60	532.2 534.2
278		4-Amino-N'-hidroxi-N-(3-hidroxifenil) -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	236.1
279		4-Amino-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N' (isobutiriloxi) - 1,2,5 oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 67	342.0

TABLA 1

Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
280		4-Amino-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-[(3 -metilbutanoil)-oxi] -1,2,5 -oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 67	356.0
281		4-amino-N'-(benziloxi)-N-(3 -cloro-4-fluorofenil) -1,2,5 -oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 67	376.0
282		4-Amino-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-[(2,2 -dimetilpropanoil) oxil] -1,2,5 -oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 67	356.0
283		4-Amino-N-[3 - (cianometil) fenil]-N' -hidroxi-1, 2,5 -oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 67	259.1
284		4-Amino-N-(3-cyano-2-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 1	263.1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

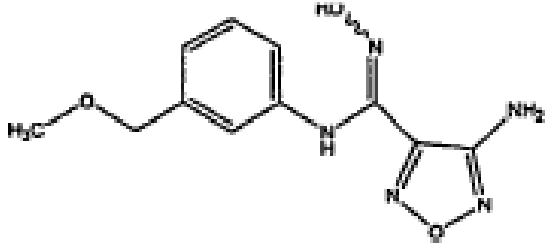
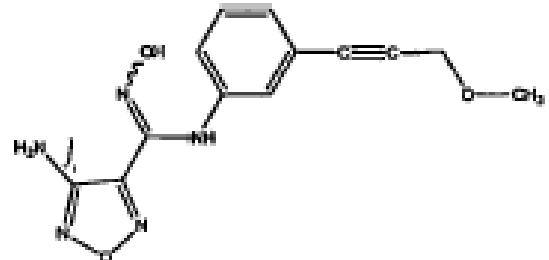
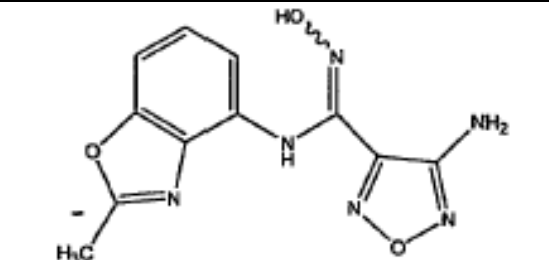
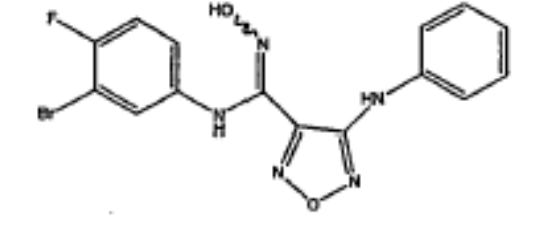
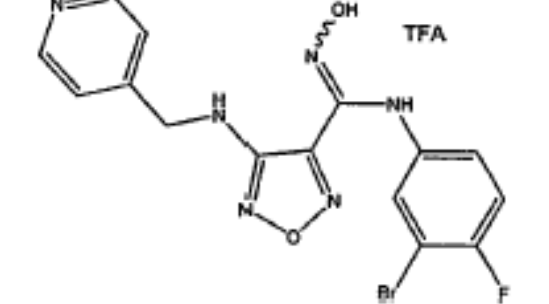
TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
285		4-Amino-N'-hidroxi-N-[3-(metoximetil) fenil] - 1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	264.1
286		4-Amino-N'-hidroxi-N-[3-(3-metoxiprop-1-in-1-il) fenil] - 1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 70	287.9
287		4-Amino-N'-hidroxi-N-(2-metil-1,3-benzoxazol-4-il) - 1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida	Ex. 1	275.0
288		4-anilino-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida	Ex. 69	392.0, 394.0
289		N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetil)amino] - 1,2,5-oxadiazole-3-trifluoroacetato carboximidamida	Ex. 63	406.9, 408.9

TABLA 1				
Ex. No.	Estructura	Nombre	Prep. Metodo	MS (M+1)
290		<i>N-(3-Bromo-4-fluorofenil) -4 - [(3 - cianobenzil) amino]- N '-hidroxi-1 ,2,5- oxadiazole-3- carboximidamida</i>	Ex. 64	430.9, 432.9

25 Ejemplo A

Ensayo de enzima idolamina 2,3-dioxigenasa humana (IDO),

30 [0395] Idolamina 2,3-dioxigenasa humana (IDO) con un N-terminal. Su etiqueta se expresó en *E.coli* y se purificó a homogeneidad. IDO cataliza la escisión oxidativa del anillo de pirrol del núcleo de indol de triptófano para producir *N*-Formilquinurenina. Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente como se describe en la obra utilizando 95 nM IDO y 2 mM de D-Trp en presencia de 20 mM de ascorbato, 5 mM de metileno azul y 0,2 mg/ml de catalasa en 50 mM de tampón de fosfato de potasio (pH 6,5). Las velocidades de reacción iniciales se registran de forma continua tras el aumento de la absorbancia a 321 nm debido a la formación de *N*-Formilquinurenina. Ver: Sono, M., Taniguchi, T., Watanabe, Y., y Hayaishi, O. (1980) *J. Biol. Chem.* 255, 1339-1345. Los compuestos de la invención que tienen un IC₅₀ menor de aproximadamente 100 mM se consideraron activos.

50 Ejemplo B

40 Determinación de la actividad inhibitora en indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) basada en células HeLa/ ensayo quinurenina

45 [0396] Las células HeLa (# CCL-2) se obtuvieron de la American Type Culture Collection Tissue (ATCC, Manassas, VA) y se mantuvieron de manera rutinaria en medio esencial mínimo (aagle) con 2 mM L-glutamina y BSS de Earle ajustado para contener 1,5 g/L de bicarbonato de sodio, 0,1 mM aminoácidos no esenciales, piruvato sódico 1 mM y 10% de suero bovino fetal (todos de Invitrogen). Las células se mantuvieron a 37 ° C en un incubador humidificado suministrado con 5% de CO₂. El ensayo se realizó como sigue: las células HeLa fueron sembradas en una placa de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 5 x 10³ por pocillo y se cultivaron durante la noche. En el día siguiente, IFN-γ (50 ng/ml de concentración final) y diluciones en serie de compuestos (en volumen total de medio de cultivo de 200 ml) se añadieron a las células. Después de 48 horas de incubación, 140 ml del sobrenadante por pocillo se transfirió a una nueva placa de 96 pocillos. 10 ml de 6,1 N en ácido tricloroacético (# T0699, Sigma), se mezcló en cada pocillo y se incubaron a 50 ° C durante 30 min para hidrolizar *N*-formilquinurenina producida por indolamina 2,3-dioxigenasa a quinurenina. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 2500 rpm para eliminar los sedimentos. 100 ml del sobrenadante por pocillo se transfirieron a otra placa de 96 pocillos y se mezclaron con 100 ml de 2% (w/v) *p*-dimetilaminobenzaldehído (# 15.647-7, Sigma-Aldrich) en ácido acético. El color amarillo derivado de quinurenina se midió a 480 nm utilizando un lector de microplacas SPECTRAMax 250 (Molecular Devices). L-quinurenina (# K8625, Sigma) se utilizó como estándar. Los estándares (240, 120, 60, 30, 15, 7,5, 3,75, 1,87 mM) se prepararon en 100 ml de medios de cultivo y se mezclaron con un volumen igual a 2% (w/v) *p*-dimetilaminobenzaldehído. El porcentaje de inhibición a las concentraciones individuales se determinó y los valores medios de los duplicados se obtuvieron. Los datos se analizaron mediante el uso de regresión no lineal para generar valores IC₅₀ (Prism GraphPad). Ver: Takikawa O, et al. (1988). Mecanismo de acción del interferón gamma. Caracterización de indolamina 2,3-dioxigenasa en cultivos de células humanas inducidas por el interferón gamma y la evaluación de la degradación de triptófano mediado por enzimas en su actividad anticelular. *J. Biol. Chem.* 263 (4) :2041-8. Los compuestos de la invención que tienen un IC₅₀ menor de aproximadamente 100 mM se consideraron activos.

Ejemplo C**Determinación del efecto de los inhibidores deIDO en la proliferación de células T que es suprimida porIDO que expresan las células dendríticas**

5 [0397] Los monocitos se obtuvieron de células mononucleares humanas periféricas por leucoforesis. Los monocitos se sembraron a una densidad de 1×10^6 células/pocillo en una placa de 96 pocillos, utilizando el medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 10% y 2 mM de L-glutamina (todos de Invitrogen). Las células adherentes fueron retenidas en la placa después del cultivo durante la noche a 37 °C. Los monocitos adherentes fueron estimulados durante 5-7 días con 100 ng/ml de GM-CSF (# 300-03, PeproTech) y 250 ng/ml de IL-4 (# 200-04, PeproTech), seguido por la activación con 5 ug/ml de LPS de *Salmonella typhimurium* (# 437650, Sigma) y 50 ng/ml de IFN- γ (# 285-IF, R & D Systems) durante 2 días para inducir la maduración de células dendríticas.

15 [0398] Después de la activación de células dendríticas, el medio fue reemplazado con RPMI 1640 completado suplementado con 100-200 U/ml de IL-2 (# CYT-209, ProSpec-Tany TechnoGene) y 100 ng/ml de anticuerpo anti-CD3 (# 555336, PharMingen), las células T ($2-3 \times 10^5$ células/pocillo), y las diluciones en serie de compuestos IDO. Después de la incubación durante 2 días más, la proliferación de células T se midió por ensayo de incorporación de BrdU, utilizando un kit colorimétrico de proliferación celular ELISA según las instrucciones del fabricante (# 1647229, Roche Molecular Biochemicals). Las células se cultivaron de forma continua durante 16-18 horas en presencia de 10 mM de solución de marcaje con BrdU. A continuación, el medio de marcaje se eliminó, y 200 ml de FixDenat por pocillo se añadieron a las células y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución FixDenat se eliminó y se añadieron 100 ml/pocillo de solución de anticuerpo conjugado de trabajo anti-BrdU-POD. La reacción se llevó a cabo durante 90 minutos a temperatura ambiente. El conjugado de anticuerpo se retiró, y las células se lavaron tres veces con 200 ml/pocillo de solución de lavado. Finalmente, 100 ml/pocillo de solución de sustrato se añadió y los resultados se obtuvieron usando un lector de microplacas (SPECTRA MAX PLUS, Molecular Devices) durante el desarrollo del color. Múltiples lecturas en diversos puntos temporales se obtuvieron para asegurar que los datos estaban dentro del rango lineal. Los datos fueron obtenidos de forma rutinaria a partir de experimentos replicados y fueron incluidos controles apropiados. Ver: Temess P, et al. (2002). La inhibición de la proliferación alogénica de células T por indolamina 2,3-dioxigenasa que expresan las células dendríticas: la mediación de la supresión de los metabolitos de triptófano. J. Exp. Med. 196 (4) :447-57; Y Hwu P, et al. (2000). La producción de indolamina 2,3-dioxigenasa por células dendríticas humanas resulta en la inhibición de la proliferación de células T. J. Immunol. 164 (7) :3596-9. Los compuestos de la invención que tienen un IC₅₀ menor de aproximadamente 100 mM se consideraron activos.

Ejemplo D**Pruebas *In vivo* de inhibidores deIDO para actividad antitumoral**

40 [0399] La eficacia antitumoral *in vivo* se puede probar usando protocolos de aloinjertos/xenoinjertos de tumores modificados. Por ejemplo, se ha descrito en la literatura que la inhibición de IDO puede sinergizarse con quimioterapia citotóxica en ratones inmunocompetentes (Muller, AJ, et al). Esta sinergia ha demostrado ser dependiente de las células T mediante la comparación de los efectos sinérgicos de un inhibidor de IDO de investigación en modelos murinos de xenoinjertos tumorales (por ejemplo, B16 y variantes relacionadas, CT-26, LLC) que crece en ratones singénicos inmunes competentes a la observada en ratones singénicos tratados con neutralización de anticuerpos anti-CD4, o los mismos tumores que crecen en ratones inmunocomprometidos (por ejemplo, nu / nu).

50 [0400] El concepto de efectos antitumorales diferenciales en ratones inmuno-competentes frente a los inmunocomprometidos también puede permitir pruebas de investigación en inhibidores IDO como agentes únicos. Por ejemplo, los tumores LLC crecen bien en su cepa huésped singénica, C57B1 / 6. Sin embargo, si estos ratones son tratados con el inhibidor de IDO 1-MT (versus placebo) la formación de tumores se retrasa notablemente, lo que implica que la inhibición IDO era inhibidora del crecimiento (Friberg, M., et al). Siguiendo esta lógica, se puede examinar la eficacia de la inhibición IDO en el modelo de tumor LLC de xenoinjerto que crece en ratones C57B1 / 6 competentes inmunes y para comparar los efectos de IDO inhibidores sobre el crecimiento del tumor LLC en ratones desnudos o SCID (o C57B1/6 ratones tratados con anticuerpos que neutralizan la actividad de células T). Como los efectos de alivio del tumor mediado por la actividad inmunosupresora de IDO es probable que difieran en función del potencial inmunogénico de modelos de tumores diferentes, las modificaciones genéticas se pueden hacer a las células tumorales para incrementar el potencial inmunogénico. Por ejemplo, la expresión de GM-CSF en B16.F10 aumenta su potencial inmunogénico (Dranoff, G., et al). Como tal, en algunos modelos de tumores (por ejemplo, B16.F10), se puede generar [poli]clones que expresan proteínas estimulantes inmunes, tales como GM-CSF y probar los efectos inhibitorios del crecimiento de los inhibidores de IDO contra tumores establecidos a partir de estas células tumorales en ratones inmuno-competentes y comprometidos.

65 [0401] Una tercera vía para evaluar la eficacia de los inhibidores de la IDO *in vivo* emplea modelos de "pre-inmunización" de aloinjertos/xenoinjertos tumorales murinos. En estos modelos, los ratones inmuno-competentes son sensibilizados a un antígeno específico de tumor o antígenos para imitar una vacunación terapéutica anti-tumor.

5 Esto prepara a los ratones para una respuesta anti-tumoral mediada por el sistema inmune cuando los ratones son posteriormente desafiados con líneas de células tumorales murinas (que poseen antígenos tumorales similares a los usados para la inmunización) en experimentos de xenoinjerto. Se ha demostrado que la expresión deIDO atenúa la respuesta anti-tumoral y permite que los xenoinjertos crezcan más rápidamente. Es importante destacar que el crecimiento de tumores en este modelo es inhibido por el inhibidor deIDO 1-MT (Uyttenhove, C., et al). Este modelo es particularmente atractivo dado que la actividadIDO es permisiva para el crecimiento del tumor P815 y la inhibición específica deIDO debería por tanto inhibir el crecimiento.

10 **[0402]** Por último, la inmunización terapéutica puede usarse para evaluar el impacto de inhibidores deIDO in vivo. Por ejemplo, se ha demostrado que utilizando células B16-BL6 se puede desafiar Blk/6 ratones con una inyección intravenosa de células tumorales seguido de tratamiento con un péptido inmunogénico bien caracterizado (por ejemplo, TRP-2; SVYDFVWL) expresado por las células tumorales (Ji, et al., J. Immunol, 2005, 175:1456-63). Es importante destacar que con los modificadores del sistema inmunológico, tales como anti-CTL-4 de anticuerpos, se pueden mejorar las respuestas a estas vacunas terapéuticas. El impacto de los inhibidoresIDO se puede evaluar de una manera similar en la inmunización con péptidos de tumor con o sin inhibidor deIDO. La eficacia es evaluar la supervivencia de los animales (tiempo de morbilidad) o por la medición de las metástasis tumorales en los pulmones y/o de otros órganos en los puntos de tiempo definidos.

20 **[0403]** En cualquier/todos los modelos mencionados, también puede ser posible directamente y/o indirectamente medir el número y/o la actividad de las células inmunes tumorales reactivas. Los métodos para medir el número y/o la actividad de las células inmunes tumorales reactivas están bien establecidos y se pueden realizar utilizando técnicas familiares para los instruidos en la técnica (Protocolos Actuales en Inmunología, vol 4, Coligan, JE, et al; Inmunoterapia del Cáncer Humano, Prensa, 2006, Disis, ML y sus referencias). Conceptualmente, una reducción de los efectos inmunosupresores deIDO puede resultar en el aumento del número o la reactividad de las células tumorales inmunes específicas. Además, la inhibición deIDO puede aumentar aún más el número o la reactividad de las células inmunes reactivas tumorales cuando se combinan con otros agentes terapéuticos, por ejemplo agentes quimioterapéuticos y/o inmunomoduladores (por ejemplo, anticuerpo anti-CTLA4).

30 **[0404]** Todos los experimentos de aloinjerto/xenoinjerto pueden llevarse a cabo utilizando técnicas tumorales estándar (revisado por Corbett, et al). La clonación y la introducción de genes (por ejemplo,IDO, GM-CSF) en líneas de células tumorales, se puede realizar utilizando técnicas familiares para los instruidos en la técnica (revisado en Sambrook, J, et al). Ver: Corbett, T., Polin, L., et al. Los métodos in vivo para la detección y evaluación preclínica. Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos contra el Cáncer: Guía para el Desarrollo de Medicamentos contra el cáncer: Evaluación preclínica, ensayos clínicos, y Aprobación, 2ª ed. Teicher, BA y Andrews, PA, Gumana Press Inc., Totowa, NJ, 2004; Dranoff, G., Jaffee, E., et al. La vacunación con células tumorales irradiadas por ingeniería genética para secretar de granulocitos y macrófagos factor murino estimulante de colonias estimula la inmunidad antitumoral potente, específica, y de larga duración. Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU.. 90:3539-3543, 1993; Friberg, M., Jennings, R., et al. Indolamina 2,3-dioxigenasa contribuye a la evasión de células tumorales de células T mediada por el rechazo. Int. J. Cancer: 101:151-155, 2002; Muller, AJ, DuHadaway, JB, et al. La inhibición de la indoleamina 2,3-dioxigenasa, un blanco inmunorregulador de la supresión del gen del cáncer BIN1, potencia la quimioterapia del cáncer. Nat. Med. 11:312-319, 2005; Sambrook, J, Russel, D. Clonación Molecular: A Laboratory Manual (tercera edición). Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, NY, EE.UU.. 2001; Y Uyttenhove, C., Pilotte, L., et al. La evidencia de un mecanismo de resistencia tumoral inmune basada en la degradación del triptófano por indolamina 2,3-dioxigenasa. Nat. Med. 9:1269-1274, 2003.

45 Ejemplo E

50 Pruebas *In vivo* de inhibidores deIDO en virus-1 de inmunodeficiencia humana (VIH-1) modelo de encefalitis

55 1. Aislamiento de células e infección viral

60 **[0405]** Los monocitos y PBL se pueden conseguir por elutriación centrífuga en contracorriente de los paquetes de leucoféresis de VIH-1, 2 y hepatitis R de donantes seronegativos. Los monocitos se cultivan en cultivo en suspensión usando matraces de Teflon en Medio Modificado Dulbecco Eagle (DMEM, Sigma-Aldrich), complementado con 10% de suero humano agrupado inactivado con calor, 1% de glutamina, 50 g/ml de gentamicina, g 10/mL ciprofloxacina (Sigma), y 1000 U/ml factor estimulante de colonias de macrófagos humanos recombinantes altamente purificados. Después de siete días de cultivo, MDM están infectados con el VIH-1_{ADA} una multiplicidad de infección de 0,01.

60 2. Ratones Hu-PBL-NOD/SCID HIVE

65 **[0406]** Ratones de cuatro semanas de edad machos SCID NOD/CB-17 se puede comprar (Jackson Laboratory). Los animales se mantienen jaulas estériles microisolator bajo condiciones libres de patógenos. A todos los animales se les inyecta por vía intraperitoneal anticuerpo de rata anti-CD122 (0,25 mg/ratón) tres días antes del trasplante de PBL y dos veces con anticuerpos de conejo asialo-GML (0,2 mg / ratón) (Wako) un día antes y tres días después de la inyección PBL (20 x 10⁶ células / ratón). VIH-1ADA-infectada MDM (3 x 10⁵ células en 10 ml) se inyectan por vía intracraneal (ic) ocho días después de la reconstitución PBL generando ratones hu-PBL-NOD/SCID HIVE

Inmediatamente después de la inyección i.c. de MDM infectados de VIH-1 a los ratones hu-PBL-NOD/SCID HIVE se les implanta por vía subcutánea (sc) un control (vehículo) o gránulos de compuesto (14 o 28 días de liberación lenta, \neg Búsqueda Innovadora). Los experimentos iniciales se diseñan para confirmar la inducción de CTL específica para el virus en los animales hu-PBL-NOD/SCID tratados con compuestos IDO. Esto se confirma por la tinción de tetrámero y análisis neuropatológicos de eliminación MDM desde el tejido cerebral. Entonces, el experimento está diseñado para analizar la reconstitución de linfocitos humanos, las respuestas inmunes humorales, y alteraciones neuropatológicas. En estos experimentos, los animales sangraron el día 7 y se sacrificaron a los 14 y 21 días después de inyección IC de MDM humano. La sangre recogida en tubos que contienen EDTA se utiliza para citometría de flujo y de plasma utilizado para la detección de VIH-1 p24 mediante ELISA (Beckman Coulter TM). Los anticuerpos específicos de VIH-1- se detectan mediante ensayos de Western blot de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cambridge Biotech VIH-1 Western blot kit, Calypte Biomedical). Cantidades similares de virus específicos de los anticuerpos son detectados en animales control y tratados con el compuesto. Un total de tres experimentos independientes se pueden realizar usando tres diferentes donantes de leucocitos humanos.

3. FACSscan de sangre periférica y bazo en ratones hu-PBL-NOD/SCID HIVE

[0407] Dos colores análisis FACS se puede realizar en la sangre periférica en 1-3 semanas y los esplenocitos en la semana 2 y 3 después de la inyección i.c. de MDM humano. Las células se incubaron con Abs monoclonales conjugados con fluorocromo (mAbs) a CD4, CD8, CD56, CD3, IFN- γ humanos (eBioscience) durante 30 min a 4 °C. Para evaluar la respuesta inmune celular, la tinción intracelular IFN- γ se realiza en combinación con anti-CD8 humana y conjugado con FITC anti-ratón CD45 para excluir las células murinas. Para determinar el CTL específico de Ag, la alofococianina conjugada con tinción de tetrámero para el VIH-1gag (p17 (AA77-85) SLYNTVATL, SL-9) y el VIH-1pol[(aa476-485) ILKEPVHGV, IL-9] se lleva a cabo en los esplenocitos estimulados con fitohemaglutinina/interleucina-2 (PHA/IL-2) . Las células se tiñeron siguiendo la recomendación del NIH / Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Plataformas Nacionales de Tetrámeros. Los datos se analizaron con un FACS Calibur TM usando software CellQuest (Becton Dickinson Immunocytometry System).

4. Histopatología y análisis de imágenes

[0408] El tejido cerebral se recoge a día 14 y 21 después de la inyección, es decir de MDM, se fijaron en paraformaldehído al 4% tamponada con fosfato y embebida en parafina o congelado a -80 ° C para su uso posterior. Las secciones coronales de los bloques embebidos se cortan con el fin de identificar el sitio de la inyección. Para cada ratón, 30-100 (5-micras de espesor) de serie de secciones se cortan desde el sitio de inyección en humanos y se analizan diapositivas secciones en separadas MDM 3-7 (10). Secciones de cerebro se desparafinan con xileno y se hidrataron en alcoholes gradiente. La tinción inmunohistoquímica indirecta sigue un protocolo de base, utilizando la recuperación de antígeno por calentamiento a 95 ° C en tampón de citrato 0,01 mol / L durante 30 minutos para la recuperación de antígeno. Para identificar las células humanas en cerebros de ratón, se usa mAb para vimentina (1:50, clon 3B4, Dako Corporation), que identifica todos los leucocitos humanos. Los leucocitos humanos MDM y CD8+ se detectan con anticuerpos CD68 (1:50 dilución, clon KP1) y CD8 (1:50 dilución, clon 144B), respectivamente. Las células infectadas por virus son marcadas con mAb para VIH-1 p24 (1:10, clon Kal-1, todos de Dako). Las células microgliales reactivas murinas se detectan con anticuerpo AIB-1 (1:500, Wako). La expresión de IDO humana (huIDO) se visualiza con Abs obtenidos del Departamento de Farmacología Celular, Instituto Central de Investigación, Escuela de Graduados de Medicina de la Universidad de Hokkaido, Sapporo, Japón. Los anticuerpos primarios se detectaron con los correspondientes anticuerpos secundarios biotinilados y se visualizaron con complejos de avidina-biotina (Vectastain Elite ABC kit, Vector Laboratories) y peroxidasa de rábano picante (HRP) polímero de dextrano acoplado (EnVision, Dako Corporation). Las secciones inmunes se tiñen con hematoxilina de Mayer. Las secciones de las que el anticuerpo primario se elimina o se incorpora el isotipo irrelevante IgG sirvieron como control. Dos observadores independientes en modo ciego cuentan el número de linfocitos CD8 +, células CD68 + MDM y el VIH-1 p24 + en cada sección de cada ratón. El Examen microscópico de luz se lleva a cabo con un microscopio Nikon Eclipse 800 (Nikon Instruments Inc). El semi-análisis cuantitativo para Iba1 (porcentaje del área ocupada por inmunotinción) se lleva a cabo por análisis de imagen asistido por ordenador (Image-Pro [®] Plus, Media Cybernetics) como se ha descrito previamente.

5. Análisis estadístico

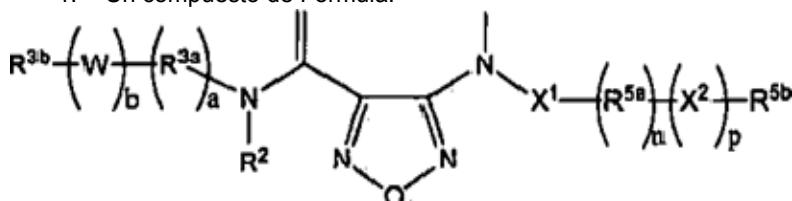
[0409] Los datos pueden ser analizados usando Prism (Pad Gráfico) con prueba t de Student para la comparación y ANOVA. Los valores de p <0,05 se consideraron significativos.

6. Referencia

[0410] Poluektova LY, Munn DH, Persidsky Y, y Gendelman HE (2002). Generación de células T citotóxicas contra los macrófagos infectados por el virus del cerebro humano en un modelo murino de encefalitis por VIH-1. J. Immunol. 168 (8) :3941-9.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula:



5

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

- W, X¹ y X² se seleccionan independientemente entre (CR^aR^b)_t, (CR^aR^b)_uO(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(O)O(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uC(S)(CR^aR^b)_u, (CR^aR^b)_uC(S)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)₂(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uS(O)₂NR^c(CR^aR^b)_v, (CR^aR^b)_uNR^c(CR^aR^b)_v, y (CR^aR^b)_uC(=NR^d)NR^c(CR^aR^b)_v;
- R² es H, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₇;
- R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR^{g1}R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)R^{f1}, NR^{g1}C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR^{g1}R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR^{g1}R^{h1};
- R^{3b} es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR^{g1}R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)R^{f1}, NR^{g1}C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR^{g1}R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR^{g1}R^{h1};
- R^{5b} es H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo donde dicho C₁₋₈ alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo esta cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente elegidos entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR^{g1}R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(O)R^{f1}, NR^{g1}C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, NR^{g1}C(=NRⁱ)NR^{g1}R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR^{g1}R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR^{g1}R^{h1};
- Cy¹ y Cy² son independientemente seleccionados entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{e3}, SR^{e3}, C(O)R^{f3}, C(O)NR^{g3}R^{h3}, C(O)OR^{e3}, OC(O)R^{f3}, OC(O)NR^{g3}R^{h3}, NR^{g3}C(O)R^{f3}, NR^{g3}C(O)OR^{e3}, C(=NRⁱ)NR^{g3}R^{h3}, NR^{g3}C(=NRⁱ)NR^{g3}R^{h3}, P(R^{f3})₂, P(OR^{e3})₂, P(O)R^{e3}R^{f3}, P(O)OR^{e3}OR^{f3}, S(O)R^{f3}, S(O)NR^{g3}R^{h3}, S(O)₂R^{f3}, y S(O)₂NR^{g3}R^{h3};
- Ra y Rb se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO₂, OR^{e4}, SR^{e4}, C(O)R^{f4}, C(O)NR^{g4}R^{h4}, C(O)OR^{e4}, OC(O)R^{f4}, OC(O)NR^{g4}R^{h4}, NR^{g4}C(O)NR^{g4}R^{h4}, NR^{g4}R^{h4}, NR^{g4}C(O)R^{f4}, NR^{g4}C(O)OR^{e4}, C(=NRⁱ)NR^{g4}R^{h4}, NR^{g4}C(=NRⁱ)NR^{g4}R^{h4}, P(R^{f4})₂, P(OR^{e4})₂, P(O)R^{e4}R^{f4}, P(O)OR^{e4}OR^{f4}, S(O)R^{f4}, S(O)NR^{g4}R^{h4}, S(O)₂R^{f4}, y S(O)₂NR^{g4}R^{h4};
- R^c es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;
- R^d es H, OR^{d1}, CN o NO₂;
- R^{d1} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;
- R^{e1}, R^{e3}, y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, (alcoxiC₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo;
- R^{f1}, R^{f3}, y R^{f4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;
- R^{g1}, R^{g3}, y R^{g4} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, y cicloalquilalquilo;
- R^{h1}, R^{h3}, y R^{h4} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, y cicloalquilalquilo;
- o R^{g1} y R^{h1} o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de 4, 5, 6 o 7 miembros de heterocicloalquilo;
- o R^{g3} y R^{h3} o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de 4, 5, 6 o 7 miembros de heterocicloalquilo;
- o R^{g4} y R^{h4} o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo de 4, 5, 6 o 7 miembros de heterocicloalquilo;
- Rⁱ es H, CN, o NO₂;

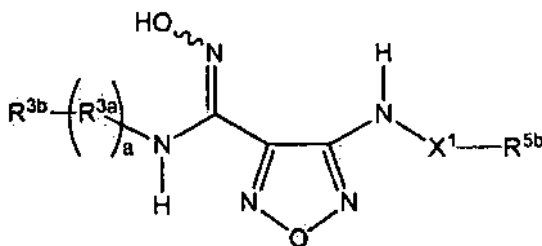
- a es 0 o 1;
 b es 0 o 1;
 n es 0 o 1;
 p es 0 o 1;
 5 t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0.
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1.
4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b} es H.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{3b} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O) R^{f1}, NR⁹¹C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹¹R^{h1}. 6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde a y b son ambos 0.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde a y b son ambos 0.
- 25 7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que a es 0.
8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que b es 1.
- 30 9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3b} es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O) R^{f1}, NR⁹¹C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹¹R^{h1}.
- 35 10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde W es (CR^aR^b)_t o (CR^aR^b)_uO (CR^aR^b)_v.
- 40 11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es H.
12. El compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0.
13. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1.
- 45 14. El compuesto de la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b} es H.
15. El compuesto de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde W es (CR³R^b)_t o (CR^aR^b)_uO (CR^aR^b)_v.
- 50 16. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que a es 0.
17. El compuesto de la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde b es 0.
- 55 18. El compuesto de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3b} es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1}, C(O)NR⁹¹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(O) R^{f1}, NR⁹¹C(O)OR^{e1}, C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, NR⁹¹C(=NRⁱ)NR⁹¹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O)NR⁹¹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹¹R^{h1}.
- 60 19. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que b es 1.
- 65 20. El compuesto de la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3b} es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O)R^{f1},

$C(O)NR^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^1R^{h1}$, $NR^1C(O)NR^1R^{h1}$, NR^1R^{h1} , $NR^1C(O)R^{f1}$, $NR^1C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR^1R^{h1}$.

5 21. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n y p son ambos 0.

22. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^1 es $(CR^aR^b)_t$, $(CR^aR^b)_uC(O)$, $(CR^aR^b)_v$, $(CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v$, or $(CR^aR^b)_uC(O)O(CR^aR^b)_v$.

10 23. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 15 X^1 es $(CR^aR^b)_t$, o $(CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v$;
 R^{3a} es alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heteroarilo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^1 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^1R^{h1}$, $NR^1C(O)NR^1R^{h1}$, NR^1R^{h1} , $NR^1C(O)R^{f1}$, $NR^1C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR^1R^{h1}$;
20 R^{3b} es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^1R^{h1}$, $NR^1C(O)NR^1R^{h1}$, NR^1R^{h1} , $NR^1C(O)R^{f1}$, $NR^1C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR^1R^{h1}$;
25 R^{5b} es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heteroarilo cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , Cy^2 , CN, NO_2 , OR^{e1} , SR^{e1} , $C(O)R^{f1}$, $C(O)NR^1R^{h1}$, $C(O)OR^{e1}$, $OC(O)R^{f1}$, $OC(O)NR^1R^{h1}$, $NR^1C(O)NR^1R^{h1}$, NR^1R^{h1} , $NR^1C(O)R^{f1}$, $NR^1C(O)OR^{e1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{f1}$, $S(O)NR^1R^{h1}$, $S(O)_2R^{f1}$, y $S(O)_2NR^1R^{h1}$;
30 Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{e3} , SR^{e3} , $C(O)R^{f3}$, $C(O)NR^3R^{h3}$, $C(O)OR^{e3}$, $OC(O)R^{f3}$, $OC(O)NR^3R^{h3}$, $NR^3C(O)R^{h3}$, $NR^3C(O)OR^{e3}$, $P(R^{f3})_2$, $P(OR^{e3})_2$, $P(O)R^{e3}R^{f3}$, $P(O)OR^{e3}OR^{f3}$, $S(O)R^{f3}$, $S(O)NR^3R^{h3}$, y $S(O)_2NR^3R^{h3}$;
35 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, CN, NO_2 , OR^{e4} , SR^{e4} , $C(O)R^{f4}$, $C(O)NR^4R^{h4}$, $C(O)OR^{e4}$, $OC(O)R^{f4}$, $OC(O)NR^4R^{h4}$, NR^4R^{h4} , $NR^4C(O)R^{h4}$, $NR^4C(O)OR^{e4}$, $p(R^{f4})_2$, $p(OR^{e4})_2$, $P(O)R^{e4}R^{f4}$, $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$, $S(O)R^{f4}$, $S(O)NR^4R^{h4}$, $S(O)_2R^{f4}$, y $S(O)_2NR^4R^{h4}$;
40 R^{e1} , R^{e3} , y R^{e4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilalquilo;
 R^{f1} , R^{f3} , y R^{f4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
45 R^{g1} , R^{g3} , y R^{g4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, arilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;
 R^{h1} , R^{h3} , y R^{h4} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, arilalquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo;
50 o R^{g1} y R^{h1} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
o R^{g3} y R^{h3} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
o R^{g4} y R^{h4} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
 R_i es H, CN, o NO_2
a es 0 o 1;
t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
55 u es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
v es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

24. El compuesto de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3a} es alquilo C₁₋₈.

25. El compuesto de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b} es H, arilo, o heteroarilo; donde dicho arilo y heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₈, alquienilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, Cy², CN, NO₂, OR^{e1}, SR^{e1}, C(O) R^{f1}, C(O)NR⁹R^{h1}, C(O)OR^{e1}, OC(O)R^{f1}, OC(O)NR⁹R^{h1}, NR⁹C(O)NR⁹R^{h1}, NR⁹R^{h1}, NR⁹C(O)R^{f1}, NR⁹C(O) OR^{e1}, C(=NR')NR⁹R^{h1}, NR⁹C(-NR')NR⁹R^{h1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{f1}, S(O) NR⁹R^{h1}, S(O)₂R^{f1}, y S(O)₂NR⁹R^{h1}

26. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

N-benzil-4-(benzilamino)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

4 - [(anilino-carbonil) amino]-N-(3-clorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

tert-butil {4 - [(4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroxi-imino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il) amino] carbonil}benzil} carbamato de metilo;

4 -(aminometil)-N-{4-[(E, Z)-[(3-clorofenil)amino] (hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida;

4 - {(Benzilamino) carbonil] amino}-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino](hidroximino)metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-morfolina-4-carboxamida;

N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-(metilamino) -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} piperidina-4-carboxamida;

tert-butil 4 - {4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluoro-fenil)amino](hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il} aminocarbonil} benzil}-piperazina-1-carboxilato de metilo;

N-{4 - [(E, Z)-[(3-Bromo-4-fluorofenil)amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4 - (piperazin-1-il-metil)-benzamida;

1-benzoil-N-{4-[(E,Z)-[(3-bromo-4-fluorofenil)amino] (hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}piperidina-4 carboxamida;

N (4) - {4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino] metil-(hidroximino)] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - N (1) -fenilpiperidina-1,4-dicarboxamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxi-imino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-etil-piperidina-4-carboxamida;

4 - [(benzoilamino) metil]-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil)amino](hidroxiimino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino] (hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-(2-cianofenoxi) acetamida;

N-{4-[(E,Z)-[(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](hidroximino) metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4fenilpiperidina-4-carboxamida

N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-{4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-il) metil] benzil} amino)-N '-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-{4-(morfolina-4-ilmetil)-benzil} amino} -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-{4 - [(1,1-dioxidothiomorpholin-4-il)metil] benzil} amino)-N '-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(piridin-3-ilmetil) amino]-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetil) amino]-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

4 - [(3-Cianobenzil) amino]-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(1H-tetrazol-5 ilmetil) amino] -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5 - oxadiazol-3-il} ciclopentanocarboxamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} nicotinamida;

N-{4 - [(E, Z)-[(3-clorofenil) amino] (hidroxiimino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-isonicotinamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-metoxibenzamida;

N-{4 -[(E, Z)-[(3-clorofenil)-arnino](hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-metoxibenzamida;

N-{4 -[(E, Z)-[(3-clorofenil)amino](hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metoxibenzamida;

2-Cloro-N-{4 -[(E, Z)- [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida;

3-Cloro-N-{4-[(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida;

4-Cloro-N-{4 -[(E, Z) -[(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida;

N-{4 -[(E, Z)-[(3-clorofenil) amino](hidroximino) metil] -1,2,5 - oxadiazol-3-il} -3,3-dimetilbutanamida;

N-{4 -[(E, Z)-[(3-clorofenil)amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-iodobenzamida;

N-{4 -[(E, Z) - [(3-clorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-cianobenzamida;

N-{4 -[(E,Z)-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil] amino] (Hidroximino)metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} nicotinamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(4Fluoro-3-(trifluorometil) fenil] amino] (Hidroximino)metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} isonicotinamida;

N-{4-[(E, Z)-[(3-Bromo-4-fluoro-fenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida;

N-{4-[(E, Z)-[(3-Bromo-4-f luorof enil) amino](Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} nicotinamida;

N-{4-[(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino](Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} isonicotinamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-cianobenzamida;

N-{4 -[(E, Z) -[(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-cianobenzamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-naftamida;

N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-naftamida;

1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il} piperidina-4-carboxamida;

- N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-furamida;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](Hidroximino) metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-tiofeno-2 carboxamida;
 N-{4-[(E,Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazole-4-carboxamida;
 5 4 - (acetilamino)-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino](Hidroximino)metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-benzamida;
 tert-butil {4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} amino)carbonil}benzil}carbamato
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1 benzotiofeno-2-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1,3-tiazole-4-carboxamida;
 10 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-benzotiofeno-3-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-tiofeno-3 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1H-imidazol-2-carboxamida;
 15 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metil-1 ,2,3-tiadiazole-5-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1,2,3-tiadiazole-4-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2,1benzisoxazole-3-carboxamida;
 20 4 - (aminometil)-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino](Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}benzamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-([(2-feniletil) amino]carbonil)-amino)-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-[[Carbonilo (ciclopentilamino)] amino]-N'-hidroxi-1 ,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-([(3-cianofenil)amino] carbonil)amino)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3 carboximidamida;
 25 N-{4 - [(E,Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino](Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-terc-butil-1-metil- 1H-pirazole-5-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2metoxiacetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il} ciclopentanocarboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-butanamida;
 30 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2 metilpropanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} ciclohexanocarboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1H benzimidazole-5-carboxamida;
 35 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-fenoxi acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il} ciclobutanocarboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-3metilbutanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-piridin-3-ilpropamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} quinolina-6-carboxamida;
 40 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2- 4-clorofenoxi) acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-bromofenoxi)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-fluorofenoxi)acetamida;
 45 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-terc-butilfenoxi)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3-clorofenoxi)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3,4-diclorofenoxi)acetamida;
 50 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-naftiloxi)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2,3-diclorofenoxi)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-clorofenoxi) - 2-metilpropanamida;
 55 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-clorofenoxi)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3-metoxifenoxi)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-metoxifenoxi)acetamida;
 60 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-metoxifenoxi)acetamida;
 Benzil {4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-carbamato de etilo;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-piperidina-1-carboxamida;
 65 N-(3-Bromo-4-fluorofenil) -4 - ([[(3-cianofenil)(Metil) amino] carbonil] amino)-N'-hidroxi-1 ,2,5-oxadiazole- 3-carboximidamida;
 4 - ([benzil (metil) amino] carbonil] amino)-N-(3-bromo-4- fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;

- N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-fenilacetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3-metoxifenil)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-metoxifenil)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-metoxifenil)acetamida;
 5 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-cianobenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3-bromofenil)propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (4-bromofenil)propanamida;
 10 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (4-clorofenil)propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3-clorofenil)propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] 1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (2-fluorofenil)propanamida;
 15 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3-fluorofenil)propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (2-clorofenil)propanamida;
 20 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3-metilfenil)propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3 - (trifluorometil)fenil)-propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (4-fluorofenil)propanamida;
 25 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (2-metoxifenil)propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3-metoxifenil)propanamida;
 30 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (4-metoxifenil)propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4- fluorofenil) amino] hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (4-metil-fenil)-propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - [4 - (trifluorometil)fenil]-propanamida;
 35 3 - [2,5-Bis (trifluorometil) fenil]-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4- fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5 - oxadiazol-3-il} propanamida;
 3 - [3,5-Bis (trifluorometil) fenil]-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4- fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5 - oxadiazol-3-il} propanamida;
 40 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-metil-3-fenilpropanamida;
 2-benzil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3,3-dimetilbutanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1 - [4 - (trifluorometil)pirimidin-2-il]-piperidina-4-carboxamida;
 45 1-benzil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} - 3-terc-butil-1H-pirazole-5-carboxamida;
 2 - (benziloxi)-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino](Hidroximino)metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1 - (4-clorofenil)ciclopentanocarboxamida;
 50 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorof enil)amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-3 phenoxybenzamide;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2,4,6-tri-triclorobenzamide;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-metoxibenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-metoxibenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2,2-difenilacetamida;
 55 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil)amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4 - (trifluorometoxi)benzamide;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metoxibenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-3,4 dimetoxibenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-nitro enoxi)acetamida;
 60 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-bifenil-4-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2,6-diclorobenzil) - 1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2,6-dimetoxibenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-nitrobenzamide;
 65 5-Bromo-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} nicotinamida;

- N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3,3-dimetilbutanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (2-tienil) acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-fenilbutanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2,2-dimetil-propanamida;
 5 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4 - (morfolina-4-
 ilmetil)benzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -4 - [(1,1-
 dioxidothiomorpholin-4-il) metil] benzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1 - (fenilacetil)-piperidina-4-
 10 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1 - (metilsulfonil)piperidina-4-
 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-
 carboxamida;
 15 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-nitrobenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-3-nitrobenzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-1 isopropilpiperidina-4-
 carboxamida;
 20 terc-butil 4 -{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} amino)
 carbonil] -1,3-tiazol-2-il} piperidina-1-carboxilato de metilo;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-fenil-1 ,3-tiazol-4-
 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-metil-1 ,3-tiazol-4-
 carboxamida;
 25 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-2-piperidin-4-il-1, 3 - tiazol-4-
 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-cianof
 enoxi)acetamida;
 30 terc-butil 3 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino](Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} amino)
 carbonil]piperidina-1-carboxilato de metilo;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Brom-4-fluorofenil) amino] hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -3 - (3-nitrofenil)-propanamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (3-nitrofenil)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (4-nitrofenil)acetamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-piperidina-3-carboxamida;
 35 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metil-2-piridin-3-il-1 ,3-
 tiazol-5-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metil-1 ,3-tiazol-5-
 carboxamida;
 40 2-Amino-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1,3-tiazole- 4-
 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metil-2-pirazin-2-il-1 ,3-
 tiazol-5-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-metil-2-[4 -
 (trifluorometil)fenil] -1,3-tiazole-5-carboxamida;
 45 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2,4-dimetil-1 ,3-tiazol-5-
 carboxamida;
 1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-pirrolidina- 2-
 carboxamida;
 50 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1,5-dimetil-1Hpyrazole-3-
 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-5-cloro-1-metil-1H-pirazole-4-
 carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -1,3-dimetil--1Hpyrazole 5-
 carboxamida;
 55 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-metil-1H-imidazol-2-
 carboxamida;
 4 - [(acetilamino) metil]-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4- fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-
 benzamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4 metilpiperidina-4-
 60 carboxamida;
 1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-piperidina-3-
 carboxamida;
 1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4 etilpiperidina- 4-
 carboxamida;
 65 1-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] Hidroximino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-fenilpiperidina- 4-
 carboxamida;

- 4 - (benzilamino)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1, 2,5 - oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-1-etilpiperidina-3-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-4-etil-piperazina-1-carboxamida;
 4-Acetil-N-{4 - [(E, Z) - [(3-bromo-4-fluorofenil) amino] (Hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il}-piperazina 1-carboxamida;
 N-{4 - [(E, Z) - [(3-Bromo-4-fluorofenil) amino] (hidroximino) metil] -1,2,5-oxadiazol-3-il} -2 - (1-etilpiperidin-4-il) -1,3-tiazole-4-carboxamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(1,3-tiazol-4- ilmetil) amino] -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil) -4 - [(4-cianobenzil) amino]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(1-metil-piperidin -4- il) metil] amino} -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[[4 - (piperazin-1- ilmetil)-benzil] amino} -1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;
 N-(3-Bromo-4-fluoro-fenil) -4 - ({4 - [(4-etilpiperazin-1- il) metil] benzil} amino)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;
 N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetil) amino] -1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamida;
 e
 N-(3-Bromo-4-fluoro-fenil) -4 - [(3-cianobenzil)-amino]-N'-hidroxi-1, 2,5-oxadiazole-3-carboximidamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.
27. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:
 W-{4-[[[(3-clorofenil)amino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-2-fenilacetamida;W-{4-[[[(3-clorofenil)amino] (hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il]benzamida, y W-{4-[[[bencilamino](hidroxiimino)metil]-1,2,5-oxadiazol-3-il] benzamida ;
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
29. Un método de modulación de la actividad de indolamina 2,3-dioxigenasa, que incluye poner en contacto dicha indoleamina 2,3-dioxigenasa ex vivo con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28.
30. El método de la reivindicación 29 en el que dicha modulación es la inhibición.
31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según la reivindicación 28 para su uso en la inhibición de la inmunosupresión en un paciente.
32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según la reivindicación 28 para su uso en el tratamiento de cáncer, infección viral, la depresión, un trastorno neurodegenerativo, trauma, cataratas relacionadas con la edad, trasplante de órganos rechazo, o una enfermedad autoinmune en un paciente.
33. El compuesto, sal o composición de la reivindicación 32, para uso en el tratamiento de cáncer en un paciente.
34. El compuesto, sal o composición de la reivindicación 32, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer testicular, cáncer renal, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, leucemia, y melanoma.
35. El compuesto, sal o composición de la reivindicación 32 para su uso en combinación con una vacuna contra el cáncer, un agente anti-viral, un agente quimioterapéutico, un inmunosupresor, una radiación, una vacuna contra el tumor, una vacuna anti-viral, una terapia de citoquinas, o un inhibidor de la tirosina quinasa.
36. El compuesto, sal o composición de la reivindicación 35, en el que dicha terapia con citoquinas es IL-2.
37. El compuesto, sal o composición de la reivindicación 35, en el que dicho agente quimioterapéutico es un agente citotóxico.
38. El compuesto, sal o composición de la reivindicación 32 para su uso en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4