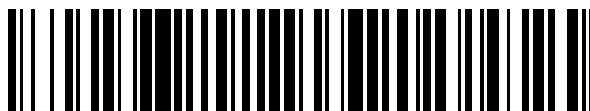


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 372**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2007** **E 07740850 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2003132**

54 Título: **Derivados de oxadiazol como agonistas de S1P₁**

30 Prioridad:

03.04.2006 JP 2006102544

10.10.2006 JP 2006276693

12.10.2006 JP 2006279227

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

07.04.2014

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)

**3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-kun, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**HARADA, HIRONORI;
HATTORI, KAZUYUKI;
FUJITA, KAZUYA;
MORITA, MASATAKA;
IMADA, SUNAO;
ABE, YOSHITO;
ITANI, HIROMICHI;
MOROKATA, TATSUAKI y
TSUTSUMI, HIDEO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 453 372 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

Derivados de oxadiazol como agonistas de S1P₁

5 **Campo técnico**

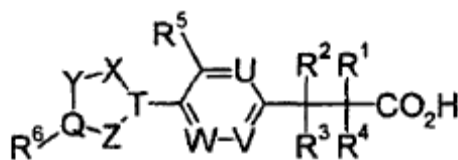
La presente invención se refiere a un nuevo compuesto hetero y un medicamento que contiene el mismo como principio activo, en particular un agente para tratar enfermedades inmunológicas.

10 **Antecedentes de la técnica**

La esfingosina-1-fosfato es un metabolito de esfingolípido que es una sustancia fisiológicamente activa secretada a partir de una plaqueta activada (Documento no de patente 1). El receptor de esfingosina-1-fosfato es un tipo de unión a proteínas G, y pertenece a una familia de Edg, que es el gen de diferenciación endotelial. Hasta ahora, se han encontrado cinco receptores de S1P₁(Edg1), S1P₂(Edg5), S1P₃(Edg3), S1P₄(Edg6) y S1P₅(Edg8). Todos estos receptores se distribuyen ampliamente en las células y los tejidos de todo el cuerpo, pero S1P₁, S1P₃ y S1P₄ se expresan predominantemente en los linfocitos y las células endoteliales, S1P₂ se expresa predominantemente en las células del músculo liso vascular, y S1P₅ se expresa predominantemente en el cerebro y el bazo, estando las secuencias de aminoácidos de los mismos bien conservadas en seres humanos y roedores (Documento no de patente 1). Muchos receptores se unen a las proteínas G mediante la estimulación de la esfingosina-1-fosfato. S1P₁ se une a G_{i/o}, S1P₂ y S1P₃ se unen a G_{i/o}, Gq, G_{12/13} y G_s, S1P₄ se une a G_{i/o}, G_{12/13} y G_s, S1P₅ se acopla a G_{i/o} y G_{12/13}, y se induce el crecimiento celular causado mediante la activación de MAPK, el cambio de sistema citoesquelético y la infiltración de células causada por la activación de Rac (y/o Rho), y la generación de citoquinas y el mediador causada por la activación de PLC y el flujo de entrada de calcio en la célula, y similares (Documento no de patente 1). Se sabe que mediante la acción estimulante de S1P₁ de esfingosina-1-fosfato, se induce la migración de linfocitos, la inhibición de la apoptosis, la generación de citoquinas, el secuestro de los linfocitos en el timo y otros tejidos linfoides secundarios, y se promueve la angioplastia en la célula endotelial vascular (Documento no de patente 2). Por otro lado, la expresión de S1P₃ también se encuentra en los cardiomiocitos, y mediante la estimulación de la esfingosina-1-fosfato, se observa una disminución transitoria de la frecuencia cardiaca (pulso infrecuente) o de la presión arterial (Documento no de patente 3), mientras que no se observa pulso infrecuente mediante la estimulación de la esfingosina-1-fosfato en un ratón knock out con S1P₃ eliminado genéticamente (Documento no de patente 4). Se ha informado de que el éster de fosfato FTY720, que es un cuerpo activo de FTY720, actualmente en ensayo clínico, tiene actividad agonista no selectiva hacia S1P₁, S1P₃, S1P₄ y S1P₅ (Documento no de patente 5), y el pulso especialmente infrecuente inducido mediante el efecto de estimulación a través de S1P₃ se expresa con frecuencia como un efecto secundario no deseado del ensayo clínico (Documento no de patente 6). Por consiguiente, se considera que para el secuestro de los linfocitos a través de un receptor de esfingosina-1-fosfato, es esencial la estimulación de S1P₁ (Documento no de patente 7), mientras que la estimulación de S1P₃ no es esencial, ya que se considera más bien relacionada con la inducción del efecto secundario no deseado. Por lo tanto, para el desarrollo de un agente inmunosupresor con pocos efectos secundarios, se desea el desarrollo de un agonista que tenga un efecto débil en S1P₃ y que afecte selectivamente a S1P₁.

Por ejemplo, como compuesto que tiene actividad agonista hacia S1P₁, se conoce un derivado de ácido carboxílico representado mediante la siguiente fórmula (Documento de patente 1).

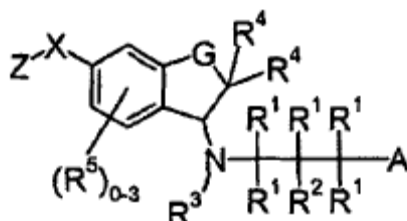
[Fórmula química 1]



[Para más información sobre los símbolos de la fórmula, consúltase la publicación].

Como compuesto que tiene actividad agonista hacia S1P₁, se conoce un derivado de indano representado mediante la siguiente fórmula (Documento de patente 2).

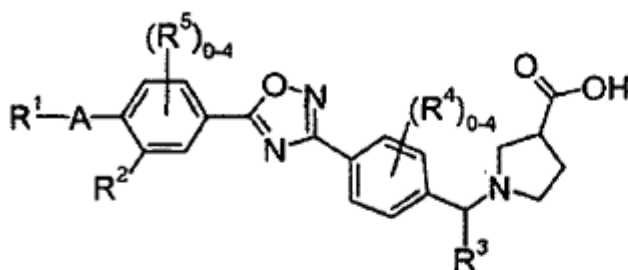
[Fórmula química 2]



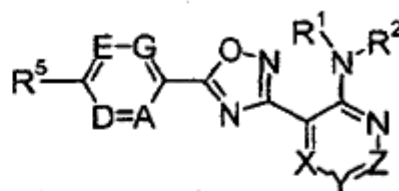
[Para más información sobre los símbolos de la fórmula, consúltase la publicación].

- 5 Como compuesto que tiene actividad agonista hacia S1P₁, se conoce un derivado de oxadiazol representado como se presenta a continuación (siguiente figura, Documentos de patente 3, 4, 5 y 6).

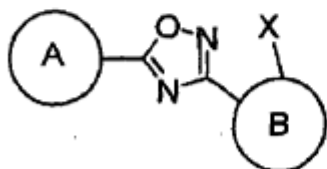
[Fórmulas químicas 3]



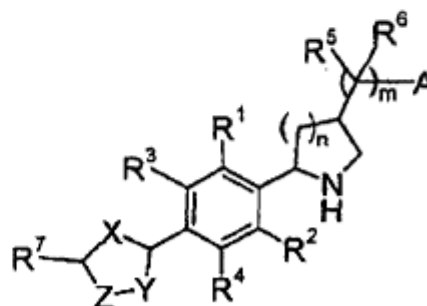
(Documento de patente 3)



(Documento de patente 4)



(Documento de patente 5)

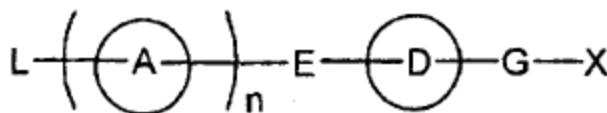


(Documento de patente 6)

10 [Para más información sobre los símbolos de las fórmulas, consúltase la publicación].

Como compuesto que tiene actividad agonista hacia S1P₁, se conoce un derivado representado de la siguiente manera (siguiente figura, Documento de patente 7).

[Fórmula química 4]



[Para más información sobre los símbolos de la fórmula, consúltase la publicación].

20 Sin embargo, el compuesto de la presente invención no se ha desvelado en ningún documento.

Documento no de patente 1: *Annual Review Biochemistry*, 2004, 73, 321-354

Documento no de patente 2: *Nature Review Immunology*, 2005, 5, 560-570

Documento no de patente 3: *Japanese Journal of Pharmacology*, 2000, 82, 338-342

Documento no de patente 4: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2004, 309, 758-768

Documento no de patente 5: *Science*, 2002, 296, 346-349

Documento no de patente 6: *Journal of American Society of Nephrology*, 2002, 13, 1073-1083

Documento no de patente 7: *Nature*, 2004, 427, 355-360

Documento de patente 1: folleto de la publicación internacional WO 2005/058848

Documento de patente 2: folleto de la publicación internacional WO 2004/058149

5 Documento de patente 3: folleto de la publicación internacional WO 2003/105771

Documento de patente 4: folleto de la publicación internacional WO 2004/103279

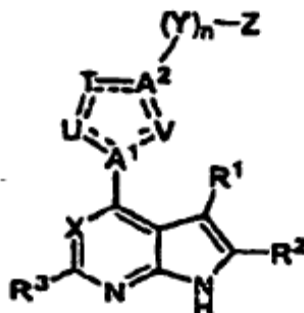
Documento de patente 5: folleto de la publicación internacional WO 2005/032465

Documento de patente 6: folleto de la publicación internacional WO 2006/047195

Documento de patente 7: folleto de la publicación internacional WO 2006/001463.

10

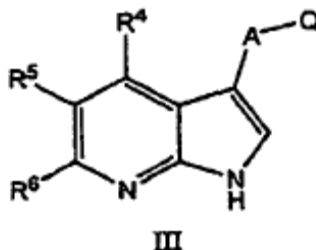
El documento WO 2007/070514 desvela compuestos de la siguiente fórmula:



Se dice que modulan la actividad de la quinasa de Janus y que son útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades inmunes, trastornos cutáneos, trastornos proliferativos mieloides y cáncer.

15

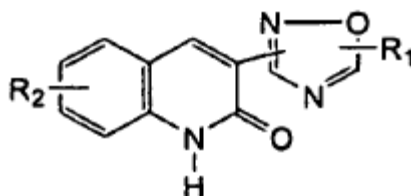
El documento WO 2007/002433 desvela compuestos de fórmula:



Se dice que son activos en las proteínas quinasa.

20

El documento JP 11279176 desvela compuestos que se dice que tienen una alta afinidad selectiva hacia un receptor de benzoiazepina y que se dice que son útiles como agonista del receptor de benzodiazepina. Estos compuestos se representan por la fórmula I:

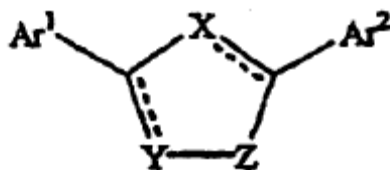


25

donde R1 es un (ciclo)alquilo inferior, un alquenilo inferior, un alquinilo inferior, un trihalógenometilo, un arilo (sustituido) o un heteroarilo (sustituido); R2 es H, un alquilo inferior, trifluorometilo, un halógeno, un amino (mono- o dialquil-sustituido), un benciloxi (sustituido) o similares, por ejemplo, 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)quinolin-2(1H)-ona.

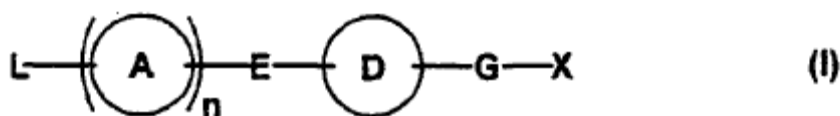
30

El documento WO 01/12627 desvela compuestos de fórmula (II):



donde X, Y y Z se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en N, O, S, C y CO donde al menos uno de X, Y y Z es un heteroátomo; Ar¹ y Ar² se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en un resto heterocíclico o heterocíclico condensado y un resto aromático. Se dice que actúan como antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato, y se dice que son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos.

El documento WO 2006/001463 desvela compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos, una forma de *N*-óxido de los mismos, un solvato de los mismos o un profármaco de los mismos:



donde el anillo A y el anillo D representan cada uno un grupo cíclico que puede tener uno o varios sustituyentes; E y G representan cada uno un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal; L representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente; X representa amino que puede tener uno o varios sustituyentes o un grupo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que puede tener uno o varios sustituyentes; n representa de 0 a 3, en el que cuando n es 2 o más, una pluralidad de anillos A pueden ser iguales o diferentes entre sí. Se dice que los compuestos son capaces de unirse a receptores S1P y se dice que son útiles para la prevención y/o el tratamiento del rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, etc.

El documento WO 2004/113330 se refiere a compuestos inmunosupresores que se dice que son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos mediados mediante la interacción de los linfocitos, particularmente enfermedades con la transducción de señales mediada mediante el receptor EDG.

Divulgación de la invención

Problema mediante resolver mediante parte de la invención

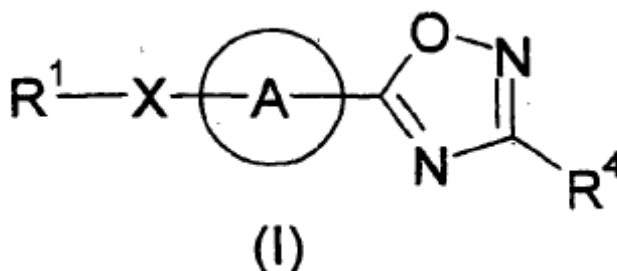
Los inventores de la presente invención han llevado a cabo investigaciones con el fin de proporcionar un compuesto útil para la prevención y/o el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos/médula ósea/tejidos o de enfermedades autoinmunes, basándose en la actividad agonista hacia S1P₁, y proporcionar además un medicamento que contenga el mismo.

Medios para resolver el problema

Los inventores de la presente invención han realizado amplios estudios acerca de un compuesto que tiene actividad agonista hacia S1P₁, y como resultado de ellos, encontraron que un nuevo compuesto hetero es útil como agonista de S1P₁, completando así la presente invención. En otras palabras, de acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un nuevo compuesto hetero representado mediante la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto representado por la fórmula (I):

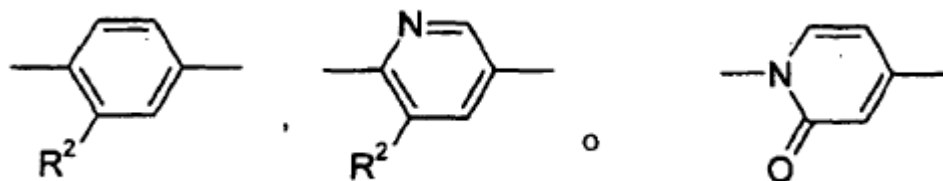
[Fórmula química 5]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[En la fórmula, los símbolos tienen los siguientes significados;
el anillo A es:

[Fórmula química 6]



X es un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^3-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, o $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

R^1 es halógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalqueno (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), o alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6), cada uno de los cuales puede contener halógeno, $-\text{CONH}_2$, arilo o cicloalquilo (C_3-C_8), como sustituyente;

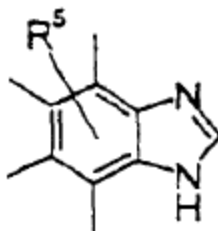
R^2 es $-\text{CN}$, $-\text{O}$ -alquilo (C_1-C_6), $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, halógeno o alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con halógeno o $-\text{OH}$;

R^3 es $-\text{H}$, donde R^3 puede formar morfolino, 1-pirrolidinilo o 3,4-deshidropiperidin-1-ilo, junto con R^1 y nitrógeno, donde, cuando $-\text{X}-$ es un enlace simple, R^1 y R^2 pueden formar en combinación un anillo de 5 miembros y contener además alquilo (C_1-C_6) como sustituyente;

R^4 es el siguiente anillo:

donde uno cualquiera de los enlaces del anillo R^4 es un enlace con el anillo de oxadiazol,

[Fórmula química 7]



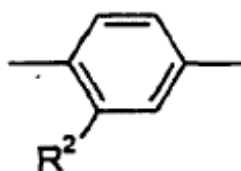
R^5 es $-\text{H}$; R^0 -alquilo (C_1-C_6), R^0 -alquil (C_1-C_6)- $\text{O}-$, R^0 -alquil (C_1-C_6)- $\text{C}(=\text{O})-$, R^0 -alquil (C_1-C_6)- $\text{S}(=\text{O})_2-$, R^0 - O -alquilo (C_1-C_6), R^0 - $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo (C_1-C_6), R^0 - $\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{OR}^X$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^X$, halógeno, $=\text{O}$, $-\text{NR}^X\text{R}^Y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$;

donde R^0 es $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, $-\text{NHR}^X$, $-\text{SR}^X$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^X$ y $-\text{OR}^X$;

R^X y R^Y pueden ser iguales o diferentes entre sí, y son $-\text{H}$, o alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ que puede estar protegido con un grupo protector o heteroarilo, donde R^X y R^Y pueden formar heterocicloalquilo (C_3-C_8), junto con el nitrógeno.

Como $-\text{X}-$ de la fórmula (I), se prefiere un enlace simple o $-\text{O}-$, prefiriéndose más $-\text{O}-$. Como R^1 , se prefiere alquilo (C_1-C_4) o alqueno (C_2-C_4), cada uno de los cuales puede estar sustituido con halógeno o cicloalquilo (C_3-C_6), y más preferentemente alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con F. Como anillo A, se prefiere:

[Fórmula química 8]



Como R^2 , se prefiere halógeno, $-\text{CN}$, alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con halógeno, y es más preferentemente $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$.

Como R^5 , se prefiere $-\text{H}$, alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$. Como R^X , se prefiere $-\text{H}$, alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{OH}$. Como R^Y , se prefiere $-\text{H}$, alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{OH}$.

Un compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) se caracteriza mediante una estructura

química donde un anillo hetero insaturado bicíclico que contiene nitrógeno o un anillo hetero parcialmente insaturado bicíclico que contiene nitrógeno está unido a la posición 3 de oxadiazol, y tiene características farmacológicas en tanto en cuanto el compuesto tiene actividad agonista hacia SLP₁.

5 Efectos de la invención

Dado que el compuesto de la invención tiene una actividad agonista hacia S1P₁, es útil como principio activo de un agente para tratar o un agente para prevenir una enfermedad causada por la infiltración linfocítica desfavorable, por ejemplo, rechazo de injerto en el trasplante de un órgano, médula ósea o tejido, o la enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria tal como artritis reumática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico, encefalomeningitis, miastenia gravis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, diabetes, trastorno pulmonar, asma, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis o lesión mediante isquemia-reperusión, y además, una enfermedad causada por el crecimiento o la acumulación anormal de células tal como el cáncer o la leucemia.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, se describirá la presente invención en más detalle.

En la memoria descriptiva, "alquilo" significa un grupo monovalente lineal o ramificado. "Alquilo C₁-C₆" significa un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-propilo y *n*-hexilo, preferentemente alquilo C₁-C₄, y particularmente preferentemente, metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo.

En la memoria descriptiva, "halógeno" representa F, Cl, Br y I, y los ejemplos preferidos del mismo incluyen F o Cl.

En la memoria descriptiva, "alqueno C₂-C₆" significa alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado que tiene un doble enlace en un sitio dado, y los ejemplos específicos del mismo incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metileten-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 1-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 1-metil-2-propen-1-ilo y 2-metil-2-propen-1-ilo, y preferentemente, 1-metil-2-propen-1-ilo o 1-pentenilo.

En la memoria descriptiva, "cicloalquilo C₃-C₈" significa un grupo monovalente de un anillo de carbono no aromático que tiene un número de reducción de 3 a 8, que puede tener enlaces parcialmente insaturados. Por lo tanto, los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la memoria descriptiva, "heterocicloalquilo de C₃-C₈" significa un grupo monovalente de un anillo de carbono no aromático que tiene un número de reducción de 4 a 9, que contiene uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes entre sí, seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente oxidado, que puede tener insaturaciones parciales. Los ejemplos específicos del mismo incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolilo, tiomorfolilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrotiopiranilo.

En la memoria descriptiva, "arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático, pero se prefiere un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen fenilo, naftilo y antrilo, y más preferentemente fenilo.

En la memoria descriptiva, "heteroarilo" significa un heterociclo aromático de anillo de 5 o 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes entre sí, seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos específicos del mismo incluyen piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Se prefiere un heteroarilo de 6 miembros, y particularmente se prefiere piridilo.

En algunos casos, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de un isómero geométrico o un tautómero, dependiendo del tipo de los sustituyentes. Además, el compuesto de la presente invención puede tener carbonos asimétricos. La presente invención incluye cualquiera de los homólogos aislados de estos isómeros, y una mezcla de los mismos. Además, también se incluyen en la presente invención los compuestos marcados, es decir, los compuestos que tienen al menos un elemento de los compuestos de la presente invención sustituido con isótopos radiactivos o isótopos no radiactivos.

Además, también se incluyen en la presente invención los denominados profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxílico, o similares del compuesto de la presente invención, mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo capaz de formar un profármaco incluyen los grupos descritos en "Prog. Med.", Vol. 5, 2157-2161 (1985), y "Iyakuhi no Kaihatsu" (Desarrollo de medicamentos) (Hirokawa Shoten, 1990), vol. 7, Bunshi Sekkei (Diseño Molecular), 163-198.

El compuesto representado por la fórmula (I) puede formar sales con ácidos o bases. Estas sales pueden ser una cualquiera que sea farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, y con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, y sales de amonio.

- 10 Además, la presente invención también incluye diversos hidratos y solvatos, y sustancias polimórficas del compuesto representado por la fórmula (I) y una sal del mismo.

En la memoria descriptiva, se usan las siguientes abreviaturas.

- 15 Pr: método de preparación; AcOH: ácido acético; *n*-BuLi: butil-litio normal; *t*-BuOH: butanol terciario; *n*-BuOH: butanol normal; BrCN: bromuro de cianógeno; CDI: 1,1'-carbonil-bis-1*H*-imidazol; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno; DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina; DIC: *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DMF: *N,N'*-dimetilformamida; DCC: dicitclohexilcarbodiimida; DMA: *N,N*-dimetilacetamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; Et: etilo; EDCI/HCl: clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarboxamida; EtOH: etanol; Et₃N: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; HOBT: 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; IPE: diisopropiléter; *i*-PrOH: 2-propanol; K₂CO₃: carbonato de potasio; KCN: cianuro de potasio; KHCO₃: bicarbonato de potasio; KO^tBu: butóxido de potasio terciario; EMCL: espectrometría de masas para cromatografía líquida; LiH: hidruro de litio; MeOH: metanol; NaH: hidruro de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; NaBH₄: borohidruro de sodio; NaCN: cianuro de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; Na₂CO₃: carbonato de sodio; NaOMe: metóxido de sodio; NaOEt: etóxido de sodio; NCS: *N*-clorosuccinimida; NH₄Cl: cloruro de amonio; NMP: *N*-metilpirrolidona; POCl₃: oxiclورو de fósforo; P₂O₅: pentóxido de fósforo; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina; TMEDA: *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina; Zn(CN)₂: cianuro de cinc.

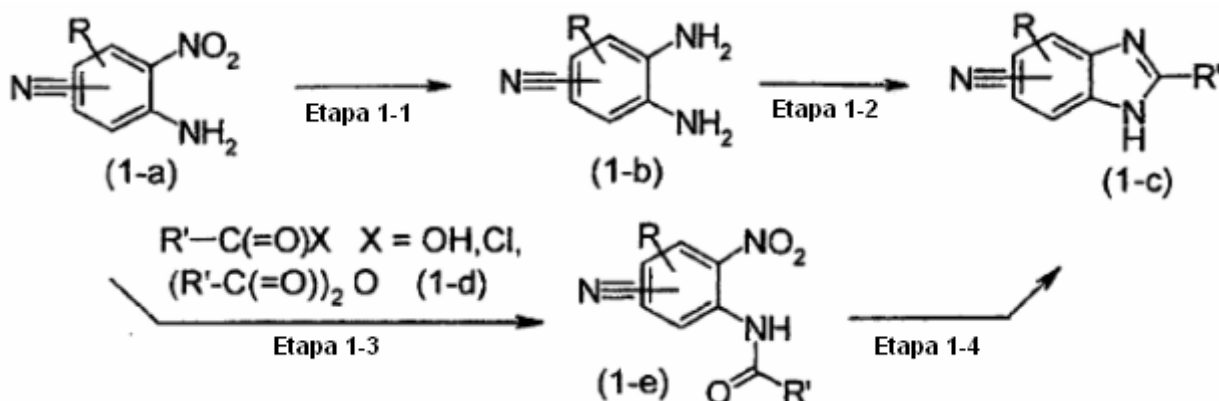
(Método de preparación)

- 30 El compuesto (I) de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar mediante la aplicación de diversos métodos sintéticos conocidos, aprovechando las características basadas en sus cadenas principales básicas o el tipo de sustituyentes. En el presente documento, dependiendo de la clase de los grupos funcionales, a veces, es eficaz desde el punto de vista de las técnicas de preparación proteger el grupo funcional con un grupo protector apropiado o reemplazarlo mediante un grupo que se pueda convertir fácilmente en el grupo funcional durante las etapas de los materiales de partida a los productos intermedios. Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y los ejemplos de un grupo protector de los mismos incluyen los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", editado mediante T. W. Greene y P. G. M. Wuts, (EE.UU.) (III edición, 1999), que se pueden seleccionar y usar opcionalmente en respuesta a las condiciones de reacción. Mediante dicho método, se puede obtener el compuesto deseado mediante la introducción de un grupo protector para llevar a cabo la reacción, y luego, si se desea, la eliminación del grupo protector o su conversión en un grupo deseado.

- 45 Además, se puede preparar un profármaco del compuesto (I) de la presente invención mediante la introducción de un grupo específico, durante las etapas de los materiales de partida a los productos intermedios, similar a los grupos protectores mencionados anteriormente, o llevando a cabo la reacción con el uso del compuesto (I) obtenido de la presente invención. La reacción se puede llevar a cabo mediante el empleo de esterificación, amidación o deshidratación comunes, o un método convencionalmente conocido mediante un experto en la materia.

- 50 <Método de preparación del primer producto intermedio>

[Fórmula química 11]



[donde R o R' significa alquilo inferior que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, -C(=O)OH, -C(=O)OR^x, -C(=O)NR^xR^y, -C(=O)NHSO₂R^x, -C(=O)-heterocicloalquilo (C₁-C₈), -NHR^x, -OH, -SR^x, -S(=O)₂R^x, halógeno y -OR^x (que se define como R^z-alquilo inferior), R⁰-alquilo (C₁-C₆)-O-, R⁰-alquilo (C₁-C₆)-C(=O)-, R⁰-alquilo (C₁-C₆)-S(=O)₂-, R⁰-O-alquilo (C₁-C₆)-, R⁰-C(=O)-alquilo (C₁-C₆)-, R⁰-S(=O)₂-alquilo (C₁-C₆)-, alqueno (C₂-C₆)-, -C(=O)H, -OR^x, -S(=O)₂R^x, halógeno, =O, -NR^xR^y o -C(=O)NR^xR^y; R^x y R^y son iguales o diferentes entre sí, y cada uno significa -H, alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido con -OH o piridilo. Además, R^x puede estar enlazado con R^y y un átomo de nitrógeno para formar heterocicloalquilo (C₃-C₈).

Este método de preparación es un método para preparar un compuesto de bencimidazol representado por la fórmula (1-c) permitiendo que un compuesto de aldehído se someta a la reacción con un compuesto de 1,2-diaminobenceno representado por la fórmula (1-b) que se puede obtener mediante la reducción de un compuesto representado por la fórmula (1-a).

La etapa representada mediante la Etapa 1-1 es una etapa para la reducción de un grupo nitro del compuesto representado por la fórmula (1-a) en un grupo amino, que se puede llevar a cabo a presión normal o a presión elevada, en un disolvente inerte para la reacción.

En la etapa representada mediante la Etapa 1-2, donde R' es H, se puede construir un anillo de imidazol, por ejemplo, permitiendo que un éster ortofórmico tal como ortoformiato de etilo se someta a la reacción con el compuesto representado por la fórmula (1-b) en presencia de un catalizador ácido.

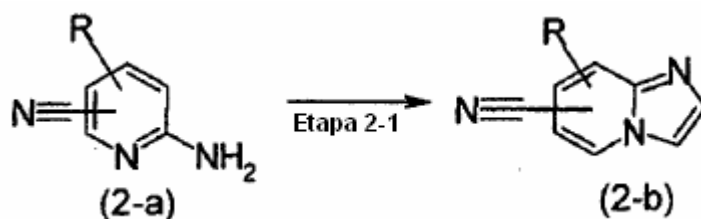
Además, en la etapa representada mediante la Etapa 1-2, donde R' no es H, por ejemplo, se pueden ejemplificar un método en el que un grupo amino del compuesto representado por la fórmula (1-a) se acila de manera preliminar usando un ácido carboxílico, un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido carboxílico o similares, y se cicla con calentamiento o en presencia de un ácido, un método en el que se usa tetraalquilortocarbonato, CDI o BrCN en lugar de un éster ortofórmico, u otros métodos.

Además, como otros métodos, también se puede ejemplificar un método en el que un compuesto de nitrobenzoceno de fórmula (1-a) se somete a carbamoylación de su resto de amina, inducida en un compuesto de acilamina (1-e), se somete a la reducción de su grupo nitro y se cicla con calor (Etapa 1-3, Etapa 1-4).

Todas estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción, o sin disolvente, de la temperatura ambiente al calentamiento, o desde el calentamiento o a reflujo.

<Método de preparación del segundo producto intermedio>

[Fórmula química 12]



[Donde R tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

Este método de preparación es un método para preparar una imidazo[1,2-a]piridina sustituida con un grupo nitrilo representado por la fórmula (2-b), mediante el uso de un compuesto de 2-amino-piridina representado por la fórmula (2-a) como material de partida.

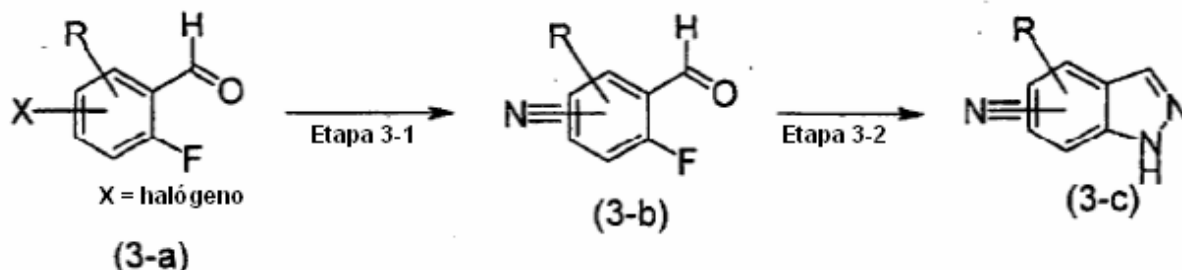
5 La etapa representada mediante la Etapa 2-1 es una reacción para la construcción de un anillo de imidazo[1,2-a]piridina permitiendo que un cloroacetaldehído o una α -clorocetona se someta a la reacción con el compuesto representado por la fórmula (2-a).

10 Se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base, y los ejemplos específicos de la base incluyen carbonatos alcalinos tales como Na_2CO_3 y K_2CO_3 ; bicarbonatos alcalinos tales como NaHCO_3 y KHCO_3 ; alcóxidos tales como NaOMe , NaOEt y KO^tBu ; aminas terciarias tales como Et_3N y DIPEA; y aminas orgánicas tales como DBU, piridina y lutidina.

15 Todas estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción, o sin disolvente, de la temperatura ambiente al calentamiento, o desde el calentamiento con reflujo.

<Método de preparación del tercer producto intermedio>

[Fórmula química 13]



20 [Donde R tiene los mismos significados que se han definido anteriormente].

25 Este método de preparación es un método para preparar un compuesto de indazol representado por la fórmula (3-c) permitiendo que un hidrato de hidrazina con un grupo nitrilo se someta a la reacción con un compuesto de cianobenceno representado por la fórmula (3-b) obtenido mediante la sustitución de un grupo halógeno de un compuesto representado por la fórmula (3-a).

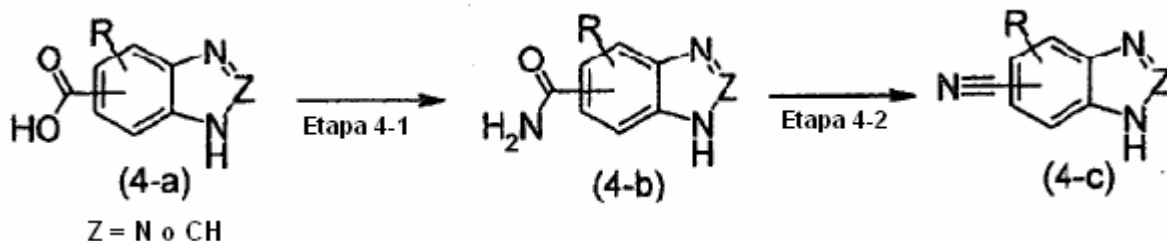
30 La etapa representada mediante la Etapa 3-1 es una reacción para la sustitución de un halógeno unido a un anillo aromático con un grupo nitrilo. Se ejemplifica mediante un método para la reacción de $\text{Zn}(\text{CN})_2$ en presencia de tetraquitrifenilfosfin-paladio (0), un método para permitir que los catalizadores de TMEDA y Pd se sometan a la reacción en presencia de Na_2CO_3 en DMA, y un método para permitir que KCN, NaCN o similar se someta a la reacción en lugar de $\text{Zn}(\text{CN})_2$. Por lo general, el compuesto representado por la fórmula (3-b) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (3-a) con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1'-bis(difenilfosfin)ferroceno y $\text{Zn}(\text{CN})_2$.

35 En el presente documento, los ejemplos del grupo saliente incluyen halógeno tal como Br y Cl; metanosulfonilo, etanosulfonilo, bencenosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo y trifluorometanosulfonilo.

40 La etapa representada mediante la Etapa 3-2 es una reacción para la construcción de un anillo de indazol a partir de un compuesto cianobenzaldehído representado por la fórmula (3-b). Por lo general, en esta reacción, se usa un hidrato de hidrazina, que puede llevarse a cabo sin un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, tal como MeOH y tolueno, de la temperatura ambiente al calentamiento, o desde el calentamiento con reflujo. Además, también se puede ejemplificar un método que usa cianuro de cobre, pudiéndose añadir una base tal como piridina. Además, esta reacción se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera de nitrógeno.

45 <Método de preparación del cuarto producto intermedio>

[Fórmula química 14]



[Donde R tiene los mismos significados que se han definido anteriormente. Z representa -CH = o -N=].

- 5 Este método de preparación es un método para preparar un compuesto de benzotriazol o bencimidazol representado por la fórmula (4-c) mediante la deshidratación de un compuesto de amida de ácido representado por la fórmula (4-b), obtenido usando un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (4-a) como material de partida.
- 10 La etapa representada mediante la Etapa 4-1 es una reacción de condensación de un compuesto de ácido carboxílico con amoníaco representado por la fórmula (4-a), y construcción de un grupo amida de ácido representado por la fórmula (4-b). El compuesto representado por la fórmula (4-a) se puede usar en la reacción como ácido libre, pero también se puede usar un derivado reactivo del mismo en la reacción. Los ejemplos del derivado reactivo inducido a partir del compuesto representado por la fórmula (4-b) incluyen haluros de ácido tales como cloruro de ácido y bromuro de ácido; ésteres comunes tales como metiléster, etiléster y benciléster; azidas de ácido; ésteres activos tales como HOBt, *p*-nitrofenol y *N*-hidroxisuccinimida; anhídratos de ácido simétricos; un anhídrato de ácido mixto de un alquiléster de ácido halocarboxílico tal como un haluro de ácido alquilcarbónico, un haluro de pivaloilo y cloruro de ácido *p*-tolueno-sulfónico; y un anhídrato de ácido mixto tal como un anhídrato de ácido mixto fosfórico mixto tal como los obtenidos mediante la reacción de cloruro de difenilfosforilo con *N*-metilmorfolina.

En caso de que el compuesto representado por la fórmula (4-a) se haga reaccionar como un ácido libre, o sin aislamiento en un éster activo, o similar, se usa preferentemente un agente de condensación tal como DCC, CDI, DPPA, cianuro de dietilfosforilo y EDCI/HCl.

El disolvente de reacción varía dependiendo del derivado reactivo o agente de condensación que se vaya a usar, pero la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a la reacción tal como haluros de hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres tales como EtOAc, acetonitrilo, DMF y DMSO, o un disolvente mixto de los mismos. Además, la reacción se lleva a cabo con enfriamiento, desde el enfriamiento hasta la temperatura ambiente, o de la temperatura ambiente hasta el calentamiento.

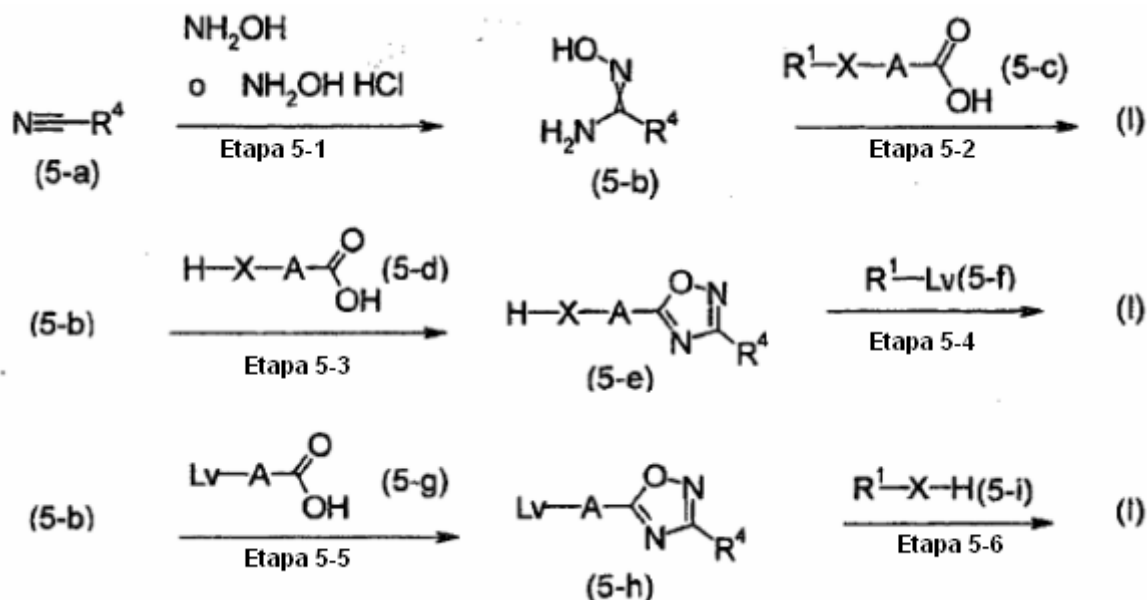
Además, en la reacción, a veces es ventajoso para que la reacción avance sin problemas, llevarla a cabo con una cantidad excesiva de amoníaco o en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina, trimetilamina, Et₃N, DIPEA, *N,N*-dimetilanilina, piridina, DMAP, picolina y lutidina. Se puede usar piridina en combinación con el disolvente.

La etapa representada mediante la Etapa 4-2 es la deshidratación, para la que puede o no puede existir una base, y se puede usar un agente deshidratante tal como anhídrato trifluoroacético, POCl₃ y P₂O₅.

Además, en el caso de sintetizarse un heterociclo intermedio condensado distinto de los descritos en los métodos de preparación de productos intermedios descritos anteriormente, se pueden emplear los métodos descritos en los Ejemplos de referencia o Ejemplos de la presente memoria descriptiva, o métodos equivalentes, o además, para la preparación, se pueden usar métodos muy conocidos o métodos evidentes para el experto en la materia.

<Primer método de preparación>

[Fórmula química 15]



5

[Donde A, X, R^1 y R^4 son como se han descrito anteriormente. Lv representa un grupo saliente. Un ácido carboxílico representado por la fórmula (5-c), (5-d) y (5 g) se puede adquirir como producto disponible en el mercado, o se puede preparar para un producto disponible en el mercado].

10

Este método de preparación es un método para preparar el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) mediante la reacción de una hidroxilamina representada por la fórmula (5-b) obtenida dejando que hidroxilamina se someta a la reacción con un compuesto de nitrilo aromático representado por la fórmula (5-a), con un ácido carboxílico representado por la fórmula (5-c).

15

En una etapa representada mediante la Etapa 5-1, la hidroxilamina representada por la fórmula (5-b) se puede preparar permitiendo que una hidroxilamina libre o clorhidrato de hidroxilamina se someta a la reacción en presencia de una base.

20

Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen alcoholes tales como MeOH, EtOH e *i*-PrOH; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; éteres tales como éter, THF, dioxano y dietoxietano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; acetonitrilos; disolventes polares apróticos tales como DMF, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y DMSO; agua; o un disolvente mixto de los mismos. Por lo general, en la reacción se usan alcoholes. Como se ha descrito anteriormente, en caso de usarse clorhidrato de hidroxilamina en esta reacción, la reacción se usa preferentemente en presencia de una base, y los ejemplos específicos de la base incluyen carbonatos alcalinos tales como Na_2CO_3 y K_2CO_3 ; bicarbonatos alcalinos tales como NaHCO_3 y KHCO_3 ; alcóxidos tales como NaOMe, NaOEt y KO^tBu; aminas terciarias tales como Et_3N y DIPEA; y aminas orgánicas tales como DBU, piridina y lutidina. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los compuestos de partida, las condiciones de reacción o similares, pero normalmente la reacción se puede llevar a cabo de la temperatura ambiente a aproximadamente a una temperatura de reflujo del disolvente. Por lo general, en presencia de una base tal como Na_2CO_3 , la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico inerte a la reacción, tal como MeOH, de la temperatura ambiente al calentamiento.

25

30

35

La etapa representada mediante la Etapa 5-2 consiste en dos etapas, es decir, una etapa de acilación de un producto de hidroxilamina y una etapa de una reacción de ciclación, mediante este orden. La etapa de acilación se puede llevar a cabo de la siguiente manera. El compuesto representado por la fórmula (5-c) se puede usar en la reacción como un ácido libre, pero también se puede usar un derivado reactivo del mismo en la reacción. Los ejemplos del derivado reactivo incluyen haluros de ácido tales como cloruro de ácido y bromuro de ácido; ésteres comunes tales como metiléster, etiléster y benciléster; azidas de ácido; ésteres activos tales como HOBt, *p*-nitrofenol y *N*-hidroxisuccinimida; anhídratos de ácido simétricos; un anhídrato de ácido mixto de un alquiléster de ácido halocarboxílico tal como un haluro de ácido alquilcarbónico, un haluro de pivaloilo y cloruro de ácido *p*-toluenosulfónico; y un anhídrato de ácido mixto tal como un anhídrato de ácido mixto fosfórico mixto tal como los obtenidos mediante la reacción de cloruro de difenilfosforilo con *N*-metil-morfolina

40

En caso de que el compuesto representado por la fórmula (5-c) se haga reaccionar como un ácido libre, o sin aislamiento en un éster activo, o similar, se usa preferentemente un agente de condensación tal como DCC, CDI, DPPA, cianuro de dietilfosforilo y EDCI/HCl.

El disolvente de reacción varía dependiendo del derivado reactivo o agente de condensación que se vaya a usar, pero la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a la reacción tal como haluros de hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres tales como EtOAc, acetonitrilo, DMF y DMSO, o un disolvente mixto de los mismos, con enfriamiento, desde el enfriamiento hasta la temperatura ambiente, o de la temperatura ambiente hasta el calentamiento.

A veces, se puede hacer que la reacción avance sin problemas llevándola a cabo en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina, trimetilamina, Et₃N, DIPEA, *N,N*-dimetilalanilina, piridina, DMAP, picolina y lutidina. También, se puede usar piridina en combinación con el disolvente. Un producto acilado como producto intermedio se puede purificar mediante aislamiento, y calentarlo en un disolvente orgánico inerte a la reacción, tal como EtOH, dioxano, tolueno y agua. Por lo general, esta reacción en dos etapas se puede llevar a cabo en una sola operación, mediante el calentamiento o la radiación con microondas del producto tal como está o como una mezcla de reacción, después de la acilación.

Los ejemplos específicos del disolvente incluyen aromáticos tales como tolueno, xileno y piridina; éteres tales como dietiléter, THF, dioxano y dietoxietano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; acetonitrilos; disolventes apróticos polares tales como DMF, DMA, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, NMP y DMSO; agua; o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los compuestos de partida, las condiciones de reacción o similares, pero la reacción normalmente se puede llevar a cabo de la temperatura ambiente al calentamiento.

En caso de que X represente -O- o -NH-, la síntesis se puede realizar mediante el siguiente método de preparación.

Las etapas representadas mediante la Etapa 5-3 y Etapa 5-5 se pueden llevar a cabo de la misma manera que en la etapa representada mediante la etapa 5-2.

Las etapas representadas mediante la Etapa 5-4 y Etapa 5-6 son etapas para preparar el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) permitiendo que el fenol, la anilina, el alcohol o la amina representados por la fórmula (5-e) o la fórmula (5-i) se sometan a la reacción con un compuesto que tenga un grupo saliente representado por la fórmula (5-f) o la fórmula (5-h). En el presente documento, los ejemplos del grupo saliente incluyen halógenos tales como cloro y bromo; y sulfoniloxi tales como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, *p*-nitrobencenosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi.

La reacción se lleva a cabo a presión normal o a presión elevada, sin un disolvente o en un disolvente apropiado.

Los ejemplos específicos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; éteres tales como éter, THF, dioxano y dietoxietano; alcoholes tales como MeOH, EtOH, *i*-PrOH y *n*-BuOH; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; acetonitrilos; disolventes polares apróticos tales como DMF, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, NMP y DMSO; agua; o un disolvente mixto de los mismos. Esta reacción se usa preferentemente en presencia de una base, y los ejemplos específicos de la base incluyen NaH; carbonatos alcalinos tales como Na₂CO₃ y K₂CO₃; bicarbonatos alcalinos tales como NaHCO₃ y KHCO₃; alcóxidos tales como NaOMe, NaOEt y KO^tBu; aminas terciarias tales como Et₃N, tributilamina y DIPEA; y aminas orgánicas tales como DBU, piridina y lutidina, pero se puede combinar una cantidad excesiva en una amina representada por la fórmula (5-e) o la fórmula (5-i). La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los compuestos de partida, las condiciones de reacción o similares, pero la reacción normalmente se puede llevar a cabo de la temperatura ambiente a aproximadamente una temperatura de reflujo del disolvente. Por lo general, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como NaH y de Na₂CO₃, en un disolvente orgánico inerte a la reacción tal como DMF y DMA, de -10 °C al calentamiento. También, la amina representada por la fórmula (5-e) o la fórmula (5-i) se puede proporcionar para la reacción como una sal de la misma. Además, durante la preparación, se puede radiar un microondas con calentamiento.

Por otra parte, se pueden preparar varios compuestos representados por la fórmula (I) mediante cualquier combinación de procesos bien conocidos empleados, normalmente, mediante el experto en la materia, tales como la conocida alquilación, acilación, reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis, desprotección y halogenación del compuesto de la presente invención como se ha preparado de la manera descrita anteriormente.

Por ejemplo, para la alquilación, se puede emplear la reacción de alquilación normalmente usada mediante el experto en la materia, que se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico inerte a la reacción tal como éteres; hidrocarburos aromáticos; hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, dicloroetano y cloroformo; DMF, acetonitrilos; y disolventes polares apróticos, bajo enfriamiento, del enfriamiento a la temperatura ambiente, o de la temperatura ambiente al calentamiento, en presencia de una base tal como NaH; carbonatos alcalinos; bicarbonatos

alcalinos; alcóxidos; aminas terciarias; y bases orgánicas.

Además, por ejemplo, para la acilación, se puede emplear la reacción de acilación normalmente usada mediante el experto en la materia, que se puede llevar a cabo, en particular, en presencia de HOBt, en un disolvente que varía en función del agente de condensación tal como EDCI/HCl o CDI, y difenilfosforilcianuro, en un disolvente que varía dependiendo de las condiciones de reacción, pero normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como éteres; hidrocarburos aromáticos; hidrógeno halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y cloroformo; ésteres tales como EtOAc; acetonitrilos; y disolventes apróticos, bajo enfriamiento, del enfriamiento a la temperatura ambiente o de la temperatura ambiente al calentamiento.

Por lo tanto, el compuesto preparado se purifica mediante aislamiento, tal como es, o como una sal del mismo después de un tratamiento de formación de sal mediante un método convencional. La purificación mediante aislamiento se lleva a cabo mediante la aplicación de operaciones químicas comunes tales como extracción, concentración, eliminación mediante destilación, cristalización, filtración, recristalización y varios tipos de cromatografía.

Se pueden aislar varios tipos de isómeros mediante un método convencional, aprovechando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se puede convertir una mezcla racémica en los isómeros ópticamente puros, por ejemplo, mediante un método general de resolución para productos racémicos, tal como un método de resolución óptica para la formación de sales de diastereómeros con ácidos ópticamente activos generales tales como ácido tartárico. Además, la mezcla de diastereoisómeros se puede separar, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o diversos tipos de cromatografía. Además, los compuestos ópticamente activos también se pueden preparar mediante el uso de los correspondientes materiales de partida ópticamente activos.

Las acciones de los compuestos de la presente invención se confirmaron mediante los siguientes ensayos farmacológicos.

Ejemplo experimental 1: Ensayo para confirmar una actividad agonista hacia S1P₁

1) Evaluación de una actividad agonista del receptor mediante un ensayo de unión a GTP[γ -³⁵S] usando la membrana de una célula que expresa S1P₁ humano

Se evaluó la actividad agonista hacia S1P₁ *in vitro* del compuesto de la presente invención mediante el aumento de la actividad de unión funcional en la proteína G de un GTP[γ -³⁵S] usando la membrana de una célula que expresaba S1P₁ humano. Se clonó un ADNc que codificaba un S1P₁ humano a partir de una biblioteca de ADNc colorrectal humano, y se introdujo en un vector de expresión pcDNA3.1 para construir un S1P₁-pcDNA3.1. A continuación, mediante Lipofectamine 2000 (GIBCO), se transfirió el S1P₁-pcDNA3.1 en una célula CHO y se cultivó en medio de cultivo F-12 de Ham que contenía suero fetal bovino al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 1 mg/ml de disulfato de G418, obteniéndose una cepa estable resistente a G418. Se aislaron las células que expresaban S1P₁ humano cultivadas en un PBS que contenía EDTA 1 mM/2Na, y se interrumpieron bajo enfriamiento con hielo mediante un homogeneizador de vidrio en una solución tampón de Tris HCl 1 mM (pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM y un inhibidor de proteínas. Se centrifugó a 1.400 x durante 10 min, y se centrifugó adicionalmente un sobrenadante a 4 °C durante 60 min a 100.000 xg, y se suspendió en una solución tampón de Tris HCl 10 mM (pH 7,4) que contenía EDTA 1 mM. Se hicieron reaccionar la membrana obtenida (0,13 mg/ml) y GTP[γ -³⁵S] 50 pM (NEN; 1.250 Ci/mmol inactivos) en una solución tampón de HEPES 20 mM (pH 7,0) (cantidad total: 150 µl) que contenía NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, ASB libre de ácidos grasos al 0,1 % y GDP 5 µM durante 1 hora junto con el compuesto de la presente invención (10^{-12} a 10^{-5} M), y luego se recuperó una membrana en una placa GF-C con un recolector de células (Packard, FilterMate). Se secó el FilterMate a 50 °C durante 60 min, y se añadió Microscinti-o (Packard) al mismo para realizar la medición mediante un contador de centelleo de líquidos de microplaca (Packard, Top Count). Para la evaluación de la actividad agonista hacia S1P₁ humano del compuesto de la presente invención y el compuesto comparativo, se usaron los porcentajes con la velocidad de reacción máxima para saturar los enlaces de GTP[γ -³⁵S] en presencia del compuesto establecida como el 100 %, y la velocidad de reacción de los enlaces de GTP[γ -³⁵S] en ausencia del compuesto establecida como el 0 %, se representó gráficamente una curva de regresión no lineal, y la concentración para causar una actividad agonista al 50 % de la reacción máxima se definió como un valor de CE₅₀ (nM).

[Tabla 1]

Ej.	CE ₅₀ de S1P ₁	Ej.	CE ₅₀ de S1P ₁	Ej.	CE ₅₀ de S1P ₁
2*	13	60*	2,1	151*	11
5*	5,5	64	5,7	152*	7,6
6*	1,2	65*	4,0	158*	1,8

Ej.	CE ₅₀ de S1P ₁	Ej.	CE ₅₀ de S1P ₁	Ej.	CE ₅₀ de S1P ₁
8*	5,4	67*	3,7	163*	1,9
12*	4,7	81*	5,9	164*	2,8
15*	2,1	87	3,7	173*	4,3
23	6,8	106	8,7	181*	4,7
26*	4,7	110	6,2	182*	4,2
37	5,4	119	4,3	193*	6,8
48	6,5	120	4,6	194*	2,0
51	13	121	12	196*	5,3
54	2,3	143*	5,4	197*	3,3
59*	3,8	147*	3,2		
*Ejemplos de referencia					

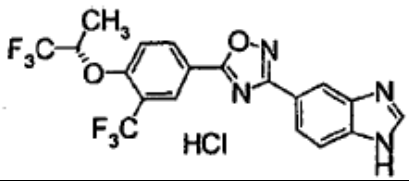
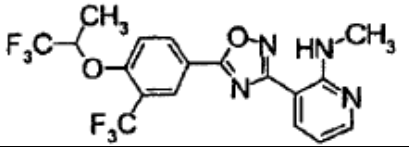
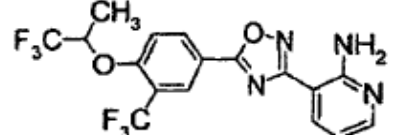
Como resultado de ello, se puede confirmar que el compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista hacia S1P₁.

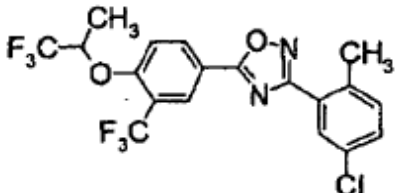
5 2) Evaluación de la linfopenia de sangre periférica en rata

Se midió la linfopenia de sangre periférica en rata a las 24 horas de la administración oral de la siguiente manera. Se dividieron aleatoriamente ratas Lewis macho, de seis a diez semanas de vida, (laboratorios Japan Charles River) en los grupos (n = 3), y se suspendió el compuesto de la presente invención en agua destilada que contenía metilcelulosa al 0,5 % y se administró por vía oral con una sonda. A las 24 horas de la administración, bajo anestesia con éter, se extrajeron 0,2 ml de sangre del fondo ocular. Se añadieron de inmediato a la muestra de sangre EDTA/4K y heparina para prevenir la coagulación, y se midió el número de linfocitos en sangre con un analizador de hematología automático (Sysmex Corp.; XT-2000i). Para la reducción del número de linfocitos en la sangre periférica mediante el compuesto de la presente invención, se usó el porcentaje con el número de linfocitos de los grupos a los que se había administrado agua destilada que contenía metilcelulosa al 0,5 % fijado en el 100 %, realizado al mismo tiempo, y la dosis para provocar una reducción del 50 % del número de linfocitos en la sangre periférica mediante la administración del compuesto de la presente invención se definió como un valor de DE₅₀ (mg/kg).

Para los compuestos comparativos 1 y 2 descritos en el folleto de la publicación internacional N° WO2004/103279, el compuesto comparativo 3 que se considera englobado en la reivindicación del folleto de la publicación internacional N° WO2005/032465 y el compuesto del Ejemplo 119, se compararon los valores de DE₅₀ a las 24 horas de la administración en cuanto a la reducción del número de linfocitos en la sangre periférica de rata.

[Tabla 2]

Compuesto	Estructura	Valor de DE ₅₀ tras 24 horas
Ej. 119		0,071 mg/kg
Compuesto comparativo 1		1,4 mg/kg
Compuesto comparativo 2		8,8 mg/kg

Compuesto	Estructura	Valor de DE ₅₀ tras 24 horas
Compuesto comparativo 3		3,7 mg/kg

Como resultado, se demostró que el compuesto del Ejemplo 119 muestra un valor de DE₅₀ alto incluso después de 24 horas, lo que indica la persistencia.

5

Dado que el compuesto de la presente invención tiene un efecto agonista hacia SLP₁, es útil como principio activo de un agente para el tratamiento o un agente para la prevención de una enfermedad causada por la infiltración linfocítica desfavorable, por ejemplo, una enfermedad autoinmune tal como el rechazo de injertos en el trasplante de un órgano, médula ósea o un tejido, o la enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico, encefalomeningitis, miastenia gravis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, diabetes, trastorno pulmonar, asma, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, o lesión por isquemia-reperfusión o una enfermedad inflamatoria, y además, una enfermedad causada por el crecimiento o la acumulación anormal de células, como el cáncer y la leucemia.

10

Además, el compuesto de la presente invención es útil para tratar y/o prevenir las siguientes enfermedades, en base a la actividad agonista hacia un SLP₁.

15

Es útil para tratar y/o prevenir enfermedades inflamatorias o enfermedades cutáneas hiperplásicas tales como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis eccematoide, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, edema vascular, obliterante, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné y alopecia areata, o la expresión de enfermedades cutáneas a través de un sistema inmune; enfermedades autoinmunes o enfermedades alérgicas de los ojos, tales como queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, conjuntivitis alérgica, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis por herpes vírico, queratitis por queratocono, distrofias epiteliales de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, leratoconjuntivitis sicca (ojo seco), vesícula, iridociclitis, sarcoidosis y enfermedades oftálmicas de glándulas endocrinas; enfermedades pulmonares obstructivas reversibles (asma (por ejemplo, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco y asma por suciedad), en particular, asma crónico o difícil (por ejemplo, asma de aparición tardía y enfermedades de las vías respiratorias); mucosa o vasculitis (por ejemplo, úlceras gástricas, lesiones vasculares isquémicas o trombóticas, maculopatía relacionada con la edad, maculopatía diabética, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad intestinal, enteritis necrotizante, lesión del tracto intestinal por quemadura y las enfermedades causadas por un transmisor de un leucotrieno B₄); enfermedad inflamatoria del intestino o enfermedades alérgicas del intestino, incluyendo, por ejemplo, proctitis, enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; enfermedades alérgicas relacionadas con los alimentos que expresan las afecciones en un sitio alejado del tracto gastro-intestinal incluyendo, por ejemplo, migraña, rinitis y eccema; enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias incluyendo, por ejemplo, edema mucoso primario, gastritis atrófica autoinmune, climaterio precoz, diabetes juvenil, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmolima simpática, uveítis inducida por el cristalino, leucopenia paroxística, hepatitis activa crónica, cirrosis hepática paroxística, lupus eritematoso discoide, síndrome de Sjogren, orquitis autoinmune, artritis (por ejemplo, artritis modificada) y policondritis; enfermedades renales que incluyen, por ejemplo, nefropatía membranosa, nefritis membranoproliferativa, glomeruloesclerosis global focal, nefritis creciente, nefritis glomerular, nefropatía por IgA, nefritis intersticial tubulopática y nefropatía diabética. Además, el compuesto de la presente invención también es útil para tratar y/o prevenir las enfermedades del hígado (por ejemplo, enfermedades inmunogénicas (por ejemplo, enfermedades hepáticas autoinmunes, enfermedades hepáticas autoinmunes crónicas tales como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante y similares), disección hepática parcial, necrosis hepática aguda (por ejemplo, necrosis causada por toxina, hepatitis viral, choque, anoxia o similar), hepatitis de tipo B, hepatitis no de tipo A, cirrosis, insuficiencia hepática (por ejemplo, hepatitis fulminante, hepatitis de aparición tardía, insuficiencia hepática (insuficiencia hepática aguda o enfermedad hepática crónica)), y similares.

25

30

35

40

45

50

55

Además, el compuesto de la presente invención se puede administrar como un agonista de S1P₁ solo, o en combinación con al menos un agente, en la misma dosis o dosis diferentes, a través de las mismas o diferentes vías de administración. Los ejemplos del agente que se puede combinar incluyen, pero sin limitación ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenolato, azatioprina, brequinar, leflunomida, fingolimod, un anticuerpo contra el receptor de IL-2 (por ejemplo, daclizumab), una anticuerpo contra CD3 (por ejemplo, OKT3), inmunoglobulina anti-linfocitos T (por ejemplo, AtGam), belatacept, abatacept, ciclofosfamida, interferón β, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y esteroides anti-inflamatorios (por ejemplo, prednisolona y dexametasona).

Se prepara una preparación que contiene el compuesto representado por la fórmula (I), o una, o dos o más clases de las sales del mismo como ingredientes eficaces mediante el uso de un vehículo, un excipiente u otros aditivos que se usan generalmente en la preparación de medicamentos.

- 5 La administración se puede realizar en cualquier forma, bien para la administración oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos y soluciones, o para la administración parenteral mediante inyecciones para inyección intravenosa e inyección intramuscular, supositorios, preparaciones percutáneas, preparaciones transnasales, inhalaciones o similares. La dosis se decide apropiadamente en respuesta a cada caso, teniendo en cuenta los síntomas, la edad y el sexo del sujeto y similares, pero es generalmente de aproximadamente
- 10 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día por adulto en el caso de la administración oral, administrándose esta en una porción o dividiéndola en 2 a 4 porciones. También, en el caso de la administración intravenosa de acuerdo con los síntomas, se administra generalmente en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg al día por adulto, una vez al día, o dos o más veces al día. Además, en el caso de la inhalación, se administra generalmente en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg por adulto, una vez al día, o dos o más veces al día.

- 15 En cuanto a la composición sólida de la presente invención para la administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un excipiente inactivo tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio. En un método convencional, la composición puede contener
- 20 aditivos inactivos, por ejemplo, un lubricante tal como estearato de magnesio, un disgregante tal como carboximetilalmidón de sodio, o un agente solubilizante. Según lo requiera la ocasión, los comprimidos o las píldoras pueden estar recubiertos con una cubierta de azúcar, o un agente de recubrimiento gástrico o entérico.

- 25 La composición líquida para la administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares farmacéuticamente aceptables, y contiene disolventes inertes usados generalmente tales como agua purificada y etanol. Además del disolvente inerte, esta composición puede contener un agente adyuvante tal como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente de suspensión, un edulcorante, un corrector, un aromático y un antiséptico.

- 30 Las inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol y polisorbato 80 (Farmacopea). Dicha composición puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante y un agente solubilizante. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de filtro de retención de bacterias, mezcla de bactericidas o irradiación. Además, estos también se pueden usar mediante la producción de una composición sólida estéril, y la disolución o suspensión en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

- 40 En cuanto a un agente transmucosal tal como inhalaciones y un agente transnasal, se usan aquellos en un estado sólido, líquido o semisólido, y se pueden producir de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede añadir opcionalmente un excipiente tal como lactosa y almidón, y también un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un espesante, y similares al mismo. Para su administración, se puede usar un dispositivo adecuado para la inhalación o el soplado. Por ejemplo, se puede
- 45 administrar un compuesto solo o en polvo de mezcla formulada, o en forma de una solución o suspensión mediante la combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o pulverizador conocido convencionalmente, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida. El inhalador de polvo seco o similar puede ser para su uso en una sola o múltiples administraciones, y se puede usar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, este puede estar en forma de pulverizador de aerosol de alta presión
- 50 que usa un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano y dióxido de carbono.

- El agente externo incluye pomadas, emplastos, cremas, jaleas, papillas, pulverizados, lociones, colirios, pomadas oculares y similares. El agente externo contiene bases para pomadas, bases para lociones, y líquidos acuosos y no
- 55 acuosos, suspensiones, emulsiones y similares, para un uso general. Los ejemplos de las bases para pomada o loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abejas blanca, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, monoestearato de glicerina, alcohol estearílico, alcohol cetílico, lauromacrogol y sesquioleato de sorbitán.

60

Ejemplos

De aquí en adelante, se describirán los compuestos de la presente invención más detalladamente con referencia a los ejemplos. La presente invención no se limita a las invenciones descritas en los siguientes ejemplos. Los métodos de preparación de los compuestos de partida se muestran en los ejemplos de preparación.

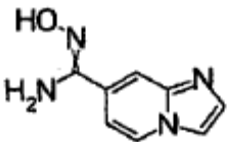
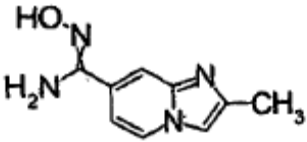
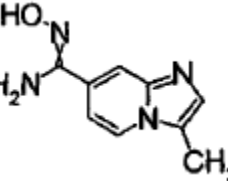
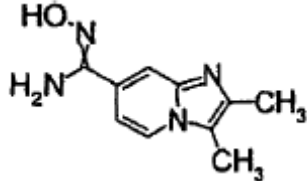
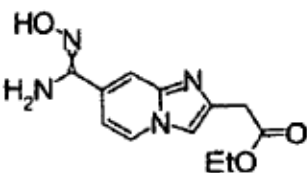
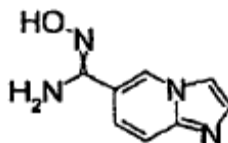
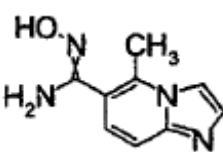
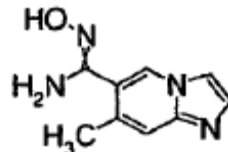
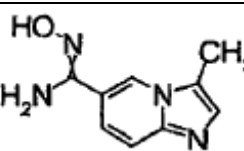
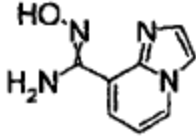
[En las siguientes tablas, Pr. representa Ejemplo de preparación N^o, y Estructura representa una fórmula estructural. Como símbolos de abreviaturas de las fórmulas estructurales, Me representa un grupo metilo y Et representa un grupo etilo. El doble enlace entrecruzado representa una mezcla *cis/trans*, y si el apartado de datos solo describe números, muestra los datos de EM. EM representa los datos de espectrometría de masas. En las tablas, Tr se refiere a un tiempo de retención en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y min representa minutos. Las condiciones para la HPLC son las siguientes: columna: ODS-Intertsil 34,6 x 150 mm, eluyente de KH₂PO₄ 0,01 M acuosos/MeCN (3:7); caudal de 1,0 ml/min; longitud de onda de detección: 254 nm. Si se describen los datos de RMN de ¹H en las tablas, se usa tetrametilsilano como patrón interno y, a menos que se mencione específicamente lo contrario, se muestra δ (ppm) (valores integrados, patrones de variación) de las señales en RMN de ¹H usando DMSO-d₆ como disolvente de medición. Los símbolos de las abreviaturas tienen los siguientes significados. s: singlete, d: doblete, t: triplete c: cuadruplete dd: doblete doble, ddd: doblete doble doble, td: triplete doble, md: multiplete doble, a: ancho, s a: singlete ancho, Hz: Hercios, CDCl₃: cloroformo deuterado, DMSO-d₆: dimetilsulfóxido-d₆ y, en la presente memoria descriptiva, representa RMN de ¹H: resonancia magnética nuclear de protón. Lo mismo se aplicará de aquí en adelante].

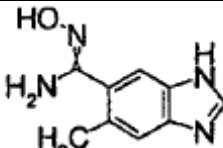
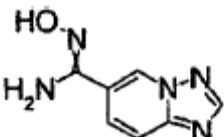
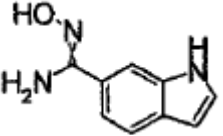
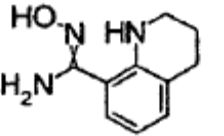
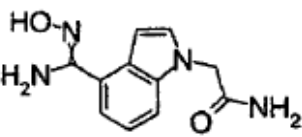
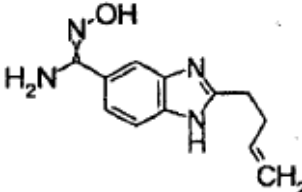
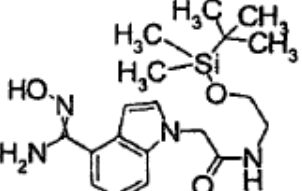
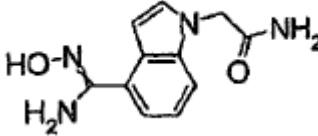
Ejemplo de preparación 1

Se agitaron clorhidrato de imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo (1,50 g), clorhidrato de hidroxilamina (301 mg) y Na₂CO₃ (3,50 g) a 60 °C durante 6 horas en CH₃OH (57 ml). Se enfrió la solución de reacción y se concentró, y la finalización de la reacción se confirmó mediante EMCL. Se añadió agua al residuo, tras lo que se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado, obteniéndose N'-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida (850 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos que se muestran de la Pr. 1-1 a la Pr. 1-17 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 1.

[Tabla 3]

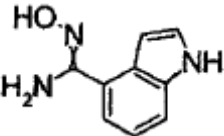
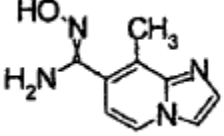
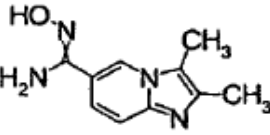
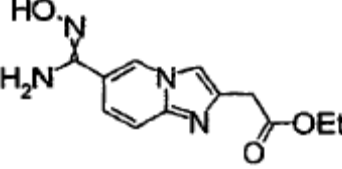
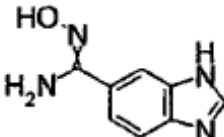
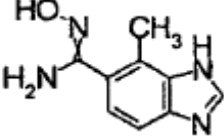
Pr,	Estructura	EM	Pr,	Estructura	Datos
1		177	1-1		191
1-2		191	1-3		205
1-4		263	1-5		177
1-6		191	1-7		Tr: 1,79 M
1-8		191	1-9		177

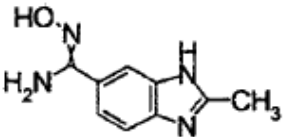
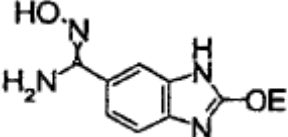
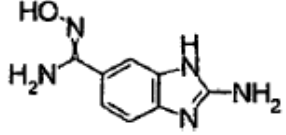
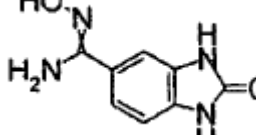
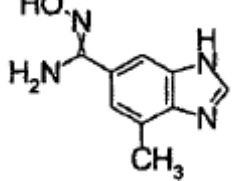
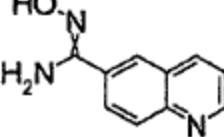
Pr,	Estructura	EM	Pr,	Estructura	Datos
1-10		191	1-11		Tr: 1,64 M
1-12		Tr: 1,60 M	1-13		192
1-14		233	1-15		231
1-16		391	1-17		

Ejemplo de preparación 2

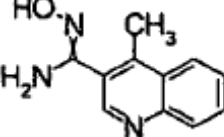
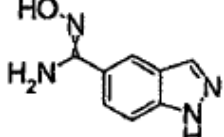
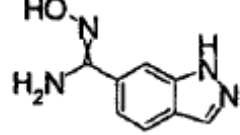
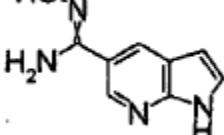
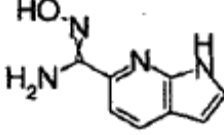
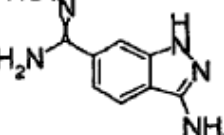
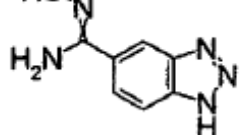
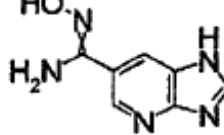
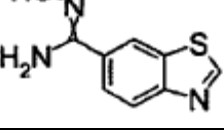
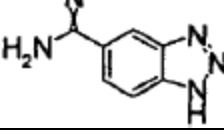
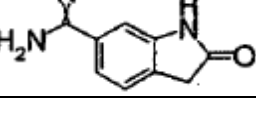
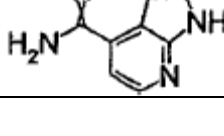
- 5 En un recipiente de reacción de 50 ml, a una solución de 1H-indol-4-carbonitrilo (5,00 g) en CH₃OH (100 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50%) a temperatura ambiente, seguida de reflujo durante 15 horas (la finalización de la reacción se confirmó mediante TLC). Se concentró la solución de reacción a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces. Se lavó el sólido obtenido con IPE. Se obtuvo N'-hidroxi-1H-indol-4-carboximidamida (6,12 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 Los compuestos que se muestran de Pr. 2-1 a Pr. 2-26 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 2.

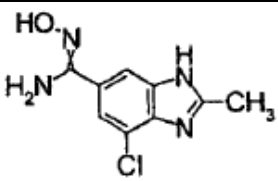
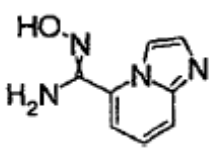
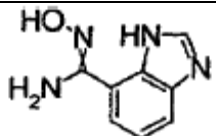
[Tabla 4]

Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
2		176	2-1		191
2-2		205	2-3		263
2-4		177	2-5		191

Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
2-6		191	2-7		221
2-8		192	2-9		193
2-10		191	2-11		188

[Tabla 5]

Pr,	Estructura	EM	Pr,	Estructura	EM
2-12		202	2-13		
2-14		Tr: 1,68 M	2-15		177
2-16		RMN que figura a continuación	2-17		
2-18		Tr: 1,62 M	2-19		200
2-20		Tr: 1,69 M	2-21		Tr: 1,62 M
2-22		Tr: 1,62 M	2-23		177

Pr,	Estructura	EM	Pr,	Estructura	EM
2-24		225	2-25		177
2-26		177			

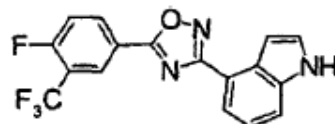
[Tabla 6]

Pr.	RMN
2-16	5,71 (2H, s), 6,47 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,93 (1H, d), 9,78 (1H, s), 11,70 (1H, s)

5 Ejemplo de preparación 3

Se agitó una suspensión de N²-hidroxi-1*H*-indol-4-carboxamida (1,00 g), ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (1,19 g) y EDCI/HCl (1,32 g) en dioxano (30 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a reflujo durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron cloroformo y agua a la misma, seguido de agitación. Se recogieron los compuestos insolubles mediante filtración. Se lavó la capa orgánica de las aguas madre con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se recogieron los compuestos insolubles mediante filtración, junto con las aguas madre, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano: EtOAc = 80:20). Se añadió acetona a la sustancia diana, seguida de la solución con calentamiento y la adición de *n*-hexano, y se recogió el sólido precipitado mediante filtración, obteniéndose 4-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol (391 mg) en forma de un sólido de color blanco.

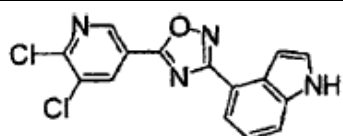
[Tabla 7]

Pr.	Estructura	EM
3		346

20 Ejemplo de preparación 4

Se añadió N²-[(5,6-dicloropiridin-3-il)carbonil]oxi]-1*H*-indol-4-carboxamida (1,91 g) a dioxano (40 ml), seguida de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc). Al sólido obtenido, se añadió acetona, seguida de la suspensión con calentamiento. Tras dejar enfriar, se recogieron los compuestos insolubles mediante filtración, obteniéndose 4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol (1,44 g) en forma de polvos de color amarillo pálido.

[Tabla 8]

Pr.	Estructura	EM
4		331, 329

30 Ejemplo de preparación 5

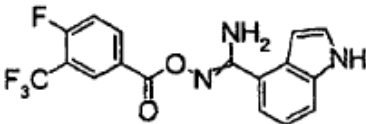
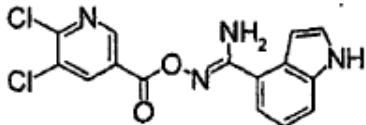
Se enfrió una solución de N²-hidroxi-1*H*-indol-4-carboxamida (3,42 g) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (4,07 g) en THF (70 ml) hasta -10 °C o una temperatura inferior, y se añadió DIC (3,7 ml). Después de agitar a una temperatura de -15 a -5 °C durante 3 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se suspendió el residuo en cloroformo, y luego se recogieron los compuestos insolubles mediante filtración. Los polvos obtenidos se purificaron

mediante cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 50:50), obteniéndose N²-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoi]oxi}-1*H*-indol-4-carboxamida (8,40 g) en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto mostrado en la Pr. 5-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 5.

5

[Tabla 9]

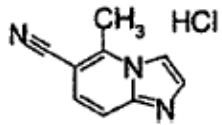
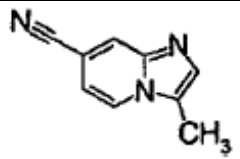
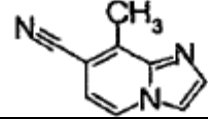
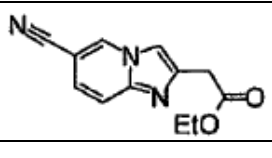
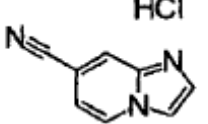
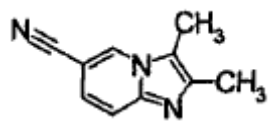
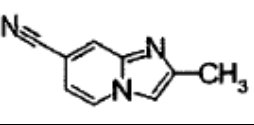
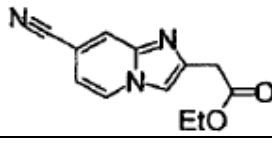
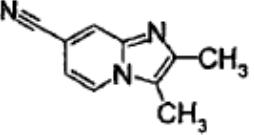
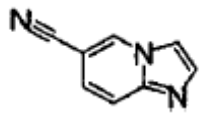
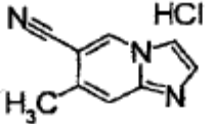
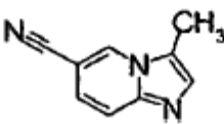
Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
5		388, 366	5-1		-

Ejemplo de preparación 6

10 A una solución de 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (960 mg) en etanol (34 ml), se añadió una solución de cloroacetaldehído acuoso al 40 % (2,36 ml) a 60 °C. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas. Se recogieron los precipitados resultantes mediante filtración, obteniéndose clorhidrato de 5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (580 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 Los compuestos mostrados de Pr 6-1 a Pr. 6-11 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 6.

[Tabla 10]

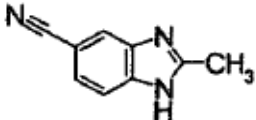
Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
6		158	6-1		158
6-2		158	6-3		252
6-4		144	6-5		172
6-6		RMN a continuación	6-7		252
6-8		172	6-9		RMN a continuación
6-10		158	6-11		158

Pr.	RMN
6-6	2,39 (3H, s), 7,14 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,62 (1H, d)
6-9	7,48 (1H, dd, J = 1,6; 9,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,06 (1H, s), 9,37 (1H, s)

Ejemplo de preparación 7

A una solución de 3,4-diaminobenzonitrilo (500 mg) en AcOH (10 ml), se añadió Ac₂O (372 µl) a temperatura ambiente. Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 15 horas (baño de aceite a 150 °C). Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró hasta que la cantidad de AcOH se redujo a la mitad. Se neutralizó con una solución acuosa de Na₂CO₃, y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 2-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo (390 mg) de color rojo pálido.

[Tabla 12]

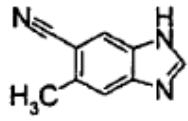
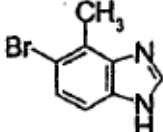
Pr.	Estructura	EM
7		158

Ejemplo de preparación 8

Se calentó una mezcla de reacción de 4,5-diamino-2-metilbenzonitrilo (20 mg) y ácido fórmico (6 ml) a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la solución de reacción y se concentró. Al residuo, se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado, obteniéndose 5-metil-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo en forma de polvos incoloros.

El compuesto mostrado en la Pr. 8-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 8.

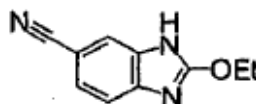
[Tabla 13]

Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
8		158	8-1		211, 213

Ejemplo de preparación 9

A una solución de 3,4-diaminobenzonitrilo (400 mg) en ortoformiato de etilo (6,48 ml), se añadió AcOH (238 mg), seguido de la agitación a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaOH 1M. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₃ anhidro, y luego se recogió mediante filtración, y se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 2-etoxi-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo (164 mg) en forma de polvos incoloros.

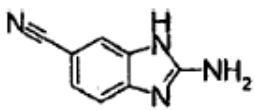
[Tabla 14]

Pr.	Estructura	EM
9		210

Ejemplo de preparación 10

A una suspensión de 3,4-diaminobenzonitrilo (400 mg) en CH₃OH (4 ml), se añadió BrCN (477 mg), seguido de agitación a 20 °C durante 14 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (0,117 ml), seguida de concentración. Al residuo, se añadió cloroformo:CH₃OH = 10:1 (10 ml), y se retiraron los compuestos insolubles resultantes mediante filtración. Se concentró el filtrado, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 2-amino-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo (311 mg) en forma de polvos de color naranja pálido.

[Tabla 15]

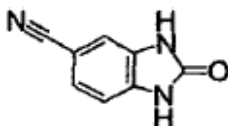
Pr.	Estructura	EM
10		159

Ejemplo de preparación 11

- 5 A una solución de 3,4-diaminobenzonitrilo (350 mg) en tolueno (5,5 ml), se añadió CDI (554 mg), seguido de agitación a 125 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (0,117 ml), seguida de la extracción con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró y se concentró el filtrado. Se pulverizó/se lavó con IPE/IPA, obteniéndose 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (423 mg) en forma de polvos incoloros.

10

[Tabla 16]

Pr.	Estructura	RMN
11		7,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 1,6; 8,2 Hz), 11,12 (2H, a)

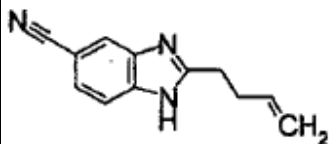
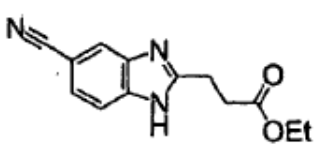
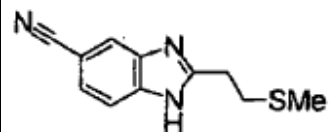
Ejemplo de preparación 12

- 15 A una solución mixta de *N*-(4-ciano-2-nitrofenil)penta-4-enamida (1,0 g) en AcOH/etanol (1:1,20 ml), se añadió hierro en polvo (710 mg). Se calentó la solución de reacción hasta 110 °C durante 3 horas, y después se concentró. Al residuo, se añadió cloroformo, seguido de neutralización con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró para eliminar un absorbente y se concentró el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 3-butenil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (405 mg) en forma de un líquido incoloro.

20

Los compuestos que se muestran de la Pr. 12-1 a Pr. 12-2 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 12.

[Tabla 17]

Pr	Estructura	EM	Pr	Estructura	EM
12		220	12-1		266
12-2		218			

25

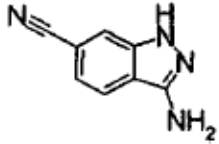
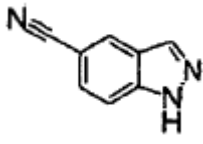
Ejemplo de preparación 13

- A una solución de 2-fluorotereftalonnitrilo (500 mg) y Et₃N (572 µl) en EtOH (20 ml), se añadió hidrazina (monohidratada), seguida de la reacción a 60 °C durante 16 horas y se concentró. El residuo se lavó con dietiléter, obteniéndose 3-amino-1H-indazol-6-carbonitrilo (488 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

30

El compuesto mostrado en la Pr. 13-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 13,

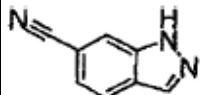
[Tabla 18]

Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
13		157	13-1		

Ejemplo de preparación 14

- 5 A una suspensión de 3-amino-1H-indazol-6-carbonitrilo (345 mg) en AcOH, se añadió lentamente una solución de NaNO₂ acuoso (301 mg) a 0 °C. Se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días, y se recogió el residuo mediante filtración y se lavó con agua fría. Al residuo, se añadió HCl 0,1 M y DME, seguidos de la agitación a 80 °C durante 2 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano: EtOAc = 80:20 a 50:50), obteniéndose 1H-indazol-6-carbonitrilo (175 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

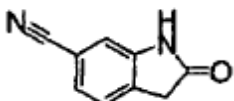
[Tabla 19]

Pr.	Estructura	EM
14		142

Ejemplo de preparación 15

- Se disolvió (4-ciano-2-nitrofenil) acetato de metilo (128 mg) en AcOH (3,0 ml), seguido de la adición de hierro en polvo (129 mg), y se agitó la solución de reacción en un baño de aceite a 100 °C durante 1,5 horas. Se concentró para eliminar el AcOH, seguido de la adición de EtOAc. Se separó el sólido marrón mediante filtración, y se lavó la capa orgánica con una solución de HCl 1M y salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 99:1 a 95:5), obteniéndose 2-oxoindolin-6-carbonitrilo (52,0 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

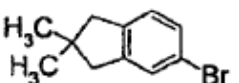
[Tabla 20]

Pr.	Estructura	EM
15		157

Ejemplo de preparación 16

- A una solución de 6-bromo-2,2-dimetilindanometilindan-1-ona (124 mg) en TFA (4,44 g, 3,0 ml), se añadió trietilsilano (150 mg, 207 µl) a temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2,5 días, se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción, seguida del lavado con agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano solamente), obteniéndose 5-bromo-2,2-dimetilindano (114 mg) en forma de un aceite incoloro.

[Tabla 21]

Rf.	Estructura	RMN
16		1,09 (6H, s), 2,63 (2H, s), 2,68 (2H, s), 7,13 (1H, d), 7,27 (1H, md), 7,36 (1H, m)

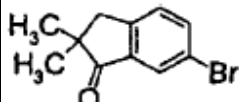
Ejemplo de preparación 17

- En THF (30 ml), a una mezcla de 6-bromo-1-indanona (300 mg) y diazometano (504 mg, 221 µl), se añadió NaH al 60 % (125 mg) a 0 °C. Se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la mezcla con EtOAc, y se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró y se

concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano: EtOAc = 100:0 a 80:20), obteniéndose 6-bromo-2,2-dimetil-1-indanona (158 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5

[Tabla 22]

Pr.	Estructura	EM
17		261, 263

Ejemplo de preparación 18

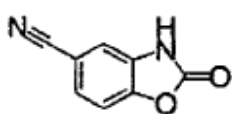
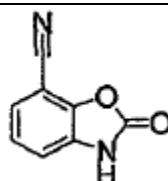
10

A una solución de 3-amino-4-hidroxibenzonitrilo (730 mg) en DMF (10 ml), se añadió CDI (1,06 g) a 0 °C, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se diluyó la solución de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 98:2 a 93:7), obteniéndose 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbonitrilo (647 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15

El compuesto mostrado en la Pr. 18-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 18.

[Tabla 23]

Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
18		159	18-1		183

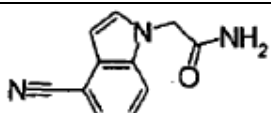
20 Ejemplo de preparación 19

A una solución de NaH al 60 % (12,38 g) en DMF (480 ml), se añadió una solución de 1*H*-indol-4-carbonitrilo (40,0 g) en DMF (80 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Tras ello, se añadió una solución de 2-bromo-acetamida (40,76 g) en DMF (80 ml) gota a gota a 0 °C. Se calentó la solución de 0 °C a temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (1.200 ml), y se recogió el precipitado sólido de color blanco mediante filtración. Se lavó la solución con agua caliente (300 ml) y diisopropiléter (200 ml), obteniéndose 2-(4-ciano-1*H*-indol-1-il)acetamida (52,1 g) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

[Tabla 24]

Pr.	Estructura	EM
19		222

Ejemplo de preparación 20

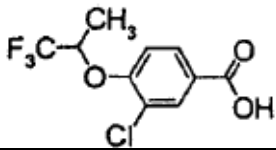
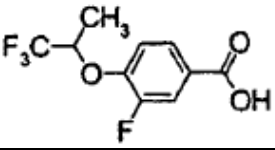
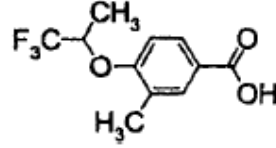
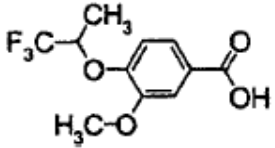
A una solución de 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzonitrilo (430 mg) en IPA (3 ml), se añadió una solución acuosa de NaOH 5 M (1,37 ml), seguida de agitación a 80 °C durante 24 horas, y se añadió además una solución acuosa de NaOH 5 M (1,37 ml) a la misma, tras lo que se agitó a 95 °C durante 24 horas. Se concentró la solución de reacción hasta que la cantidad se redujo a la mitad. Al residuo, se añadió HCl 12 M, y se recogió el precipitado resultante mediante filtración y después se secó, obteniéndose 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzoico en forma de un sólido amarillo.

35

40

Los compuestos mostrados de la Pr. 20-1 a la Pr. 20-3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 20.

[Tabla 25]

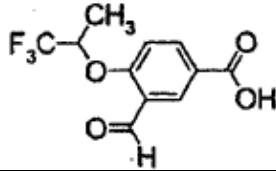
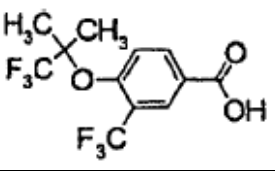
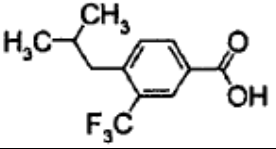
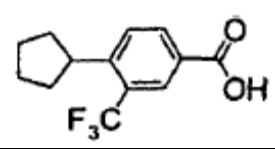
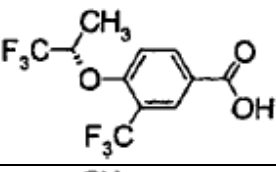
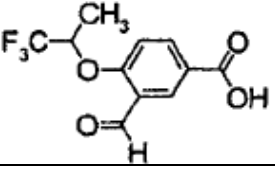
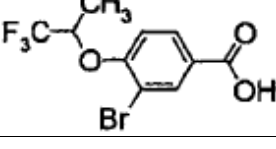
Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
20		267	20-1		251
20-2		247	20-3		263

Ejemplo de preparación 21

- 5 A 3-(difluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzonitrilo (234 mg), se añadieron agua (2 ml) y ácido sulfúrico (2 ml), seguido de reflujo durante 24 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se alcalinizó la solución de reacción con una solución acuosa de NaOH 5 M, y se extrajo con dietiléter (30 ml). Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 M, y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 97:3 a 90:10), obteniéndose 3-formil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (151 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Los compuestos que se muestran de la Pr 21-1 a la Pr. 21-6 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 21.

[Tabla 26]

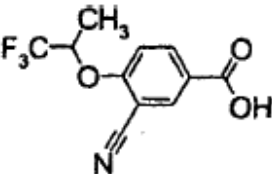
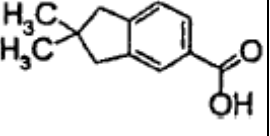
Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
21		261	21-1		315
21-2		245	21-3		257
21-4		301	21-5		261
21-6		311, 313			

Ejemplo de preparación 22

- 20 A 5-bromo-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzonitrilo en un disolvente mixto de tolueno/THF (4:1), se añadió una solución de *n*-BuLi en *n*-hexano a -78 °C. Pasando un gas de CO₂ a su través, se agitó la solución durante 0,5 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M para completar la reacción, y a esto le siguió la extracción con dietiléter. Se acidificó la capa orgánica mediante la adición de HCl 1 M, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 97:3 a 90:10), obteniéndose 3-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto mostrado en la Pr 22-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 22.

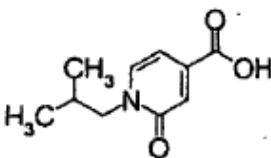
[Tabla 27]

Pr	Estructura	EM	Pr	Estructura	EM
22		258	22-1		189

5 Ejemplo de preparación 23

A una solución mezclada, se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (4,1 ml) de 1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (430 mg) en CH₃OH-THF (4 ml-3 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 horas, y después se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml), y posteriormente se añadió HCl 1 M hasta que el pH se convirtió en 3. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida, obteniéndose ácido 1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (325 mg) en forma de polvos blancos.

[Tabla 28]

Pr	Estructura	EM
23		194

15

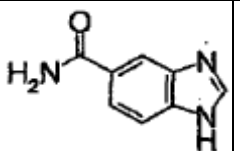
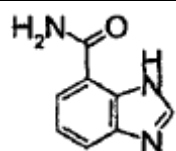
Ejemplo de preparación 24

Se dejó reaccionar una solución de ácido 1H-benzimidazol-5-carboxílico (75,0 g) en diclorometano (750 ml) con cloruro de oxalilo (76,3 g, 52,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró la reacción solución. A una solución del residuo en THF (750 ml), se añadió una solución de NH₃ acuoso al 28 % (5 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó esta mezcla de reacción a la misma temperatura y se concentró la solución de reacción. Se pulverizó el residuo púrpura/se lavó con IPE/IPA, y después se recogió mediante filtración, obteniéndose 1H-benzimidazol-6-carboxamida (129 g) (incluyendo sales inorgánicas).

20

25 El compuesto mostrado en la Pr 24-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 24.

[Tabla 29]

Pr	Estructura	EM	Pr	Estructura	EM
24		162	24-1		184

Ejemplo de preparación 25

30

Ejemplo de preparación 25-1

A una solución de ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico (2 g), EDCI/HCl (2,82 g) y HOBT en DMF (70 ml), se añadió una solución acuosa de NH₃ (5,1 ml), seguida de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró, y se lavó el residuo con una solución saturada de NaHCO₃, se recogió mediante filtración y se secó, obteniéndose 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida (1,98 g) en forma de un sólido negro.

35

Ejemplo de preparación 25-3

40 En un recipiente de reacción de 50 ml, a una solución éster de 4-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo (300 mg) en formamida (2,65 ml), se añadió NaOCH₃ (288 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la solución a 80 °C durante 3 horas. Se confirmó la finalización de la reacción mediante TLC y CL, y después se concentró la

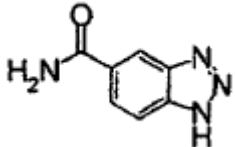
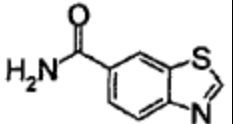
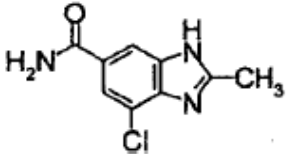
40

solución de reacción y se añadió agua para completar la reacción. Se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y después se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, cloroformo: CH_3OH = 100:0 a 90:10), obteniéndose 4-cloro-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (257 mg) en forma de un sólido de color blanco.

5

El compuesto mostrado en la Pr. 25-2 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 25-1.

[Tabla 30]

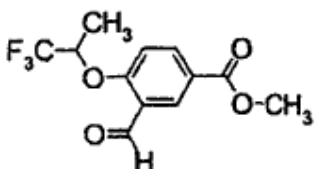
Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
25-1		185	25-2		201
25-3		232, 234			

10 Ejemplo de preparación 26

Se añadió yodometano (350 μl) a una solución de 3-formil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzoico (490 mg) y K_2CO_3 (387 mg) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 anhidro, y se filtró para retirar el absorbente, y se concentró el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 95:5 a 80:20), obteniéndose 3-formil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzoato de metilo (122 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15

[Tabla 31]

Pr	Estructura	EM
26		275

20

Ejemplo de preparación 27

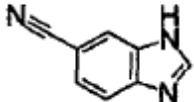
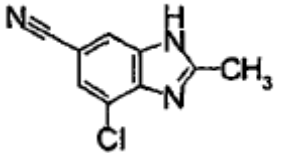
Bajo enfriamiento con hielo, a DMF (30 ml), se añadió lentamente gota a gota POCl_3 (6,68 g, 4,06 ml), seguido de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se añadió a esto una solución de 1*H*-bencimidazol-6-carboxamida (2,38 g) en DMF (47,6 ml), seguida de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución, se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (pH 6 a 7), seguida de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se extrajo la solución con EtOAc, y se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, y pulverizó/lavó con IPE, obteniéndose 1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo (0,58 g) en forma de un cristal de color rojo pálido.

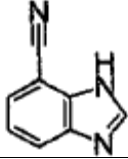
25

30

Los compuestos que se muestran de la Pr. 27-1 a la Pr. 27-2 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 27.

[Tabla 32]

Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
27		144	27-1		192

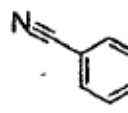
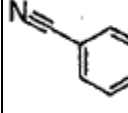
Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
27-2		144			

Ejemplo de preparación 28

- 5 Se calentó a reflujo una solución de 1,3-benzotiazol-6-carboxamida (1,96 g) en POCl₃ (10 ml) durante 4 horas. Se concentró la solución de reacción, y se añadió agua lentamente a la misma a 0 °C. Se extrajo con EtOAc, y se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 80:20 a 60:40), obteniéndose 1,3-benzotiazol-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 10 La siguiente Pr. 28-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 28.

[Tabla 33]

Pr.	Estructura	EM	Pr.	Estructura	EM
28		183	28-1		143

Ejemplo de preparación 29

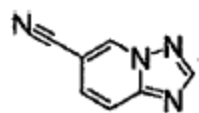
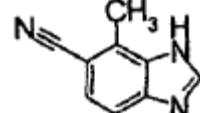
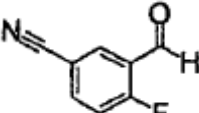
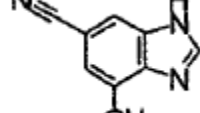
- 15 A una solución de 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (400 mg) en DMF, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1'-bis(difenilfosfin)ferroceno y Zn(CN)₂ en atmósfera de nitrógeno, seguidos de agitación a 110 °C durante 23 horas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron solución saturada de NH₄Cl (12 ml), una solución saturada de NH₃ (6 ml) y H₂O (12 ml) a la misma. Se extrajo la mezcla de reacción tres veces con EtOAc.
- 20 Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₃OH del 0 al 5 %/cloroformo), obteniéndose [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color rojo oscuro.

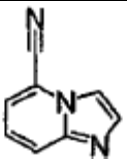
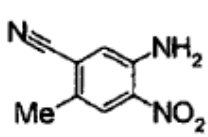
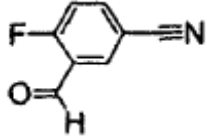
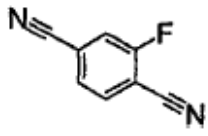
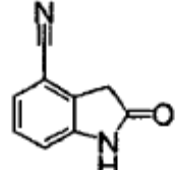
Ejemplo de preparación 30

- 25 En un recipiente de reacción de 100 ml, a una solución de 6-bromo-7-metil-1*H*-bencimidazol (500 mg) en DMF, se añadieron Zu(CN)₂ (834 mg) y Pd(PPh)₄ (547 mg) a temperatura ambiente, seguidos de agitación a 150 °C durante 5 horas. Se vertió la solución de reacción en una mezcla de disolventes 1:1 de solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, seguido de agitación durante 1 hora. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro
- 30 y después se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, cloroformo:CH₃OH = 98:2 a 90:10), obteniéndose 7-metil-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo (161,8 mg) en forma de un sólido de color marrón.

- 35 Las siguientes Pr. 30-1 a Pr. 30-7 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 30. También se prepararon mediante el método del Ejemplo de preparación 29.

[Tabla 34]

Pr.	Estructura	Datos	Pr.	Estructura	Datos
29		RMN: 7,98 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,74 (1H, s), 9,90-9,87 (1H, m)	30		EM: 158
30-1		RMN: 7,67 (1H, dd), 8,25 (1H, ddd), 8,34 (1H, dd), 10,17 (1H, s)	30-2		EM: 158

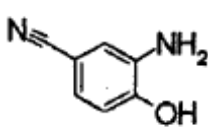
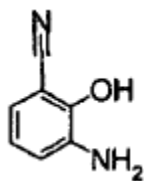
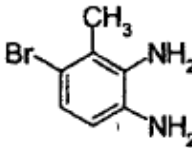
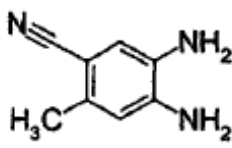
Pr.	Estructura	Datos	Pr.	Estructura	Datos
30-3		EM: 144	30-4		EM: 176
30-5		RMN: 10,17 (1H, s), 8,34 (1H, dd), 8,25 (1H, ddd), 7,67 (1H, dd)	30-6		RMN: 7,95 (1H, dd), 8,19 (1H, dd), 8,23 (1H, dd)
30-7		EM: 157			

Ejemplo de preparación 31

A una solución mixta de 4-hidroxi-3-nitrobenzonitrilo (1 g) y NH_4Cl (163 mg) en etanol (20 ml), THF (10 ml) y agua (10 ml), se añadieron Celite (5 g) y hierro reducido (1,7 g), seguidos del calentamiento a reflujo a 70 °C durante 30 min. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml) y después se filtró a través de celite. Se lavó la solución con salmuera saturada, se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 anhidro y se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose 3-amino-4-hidroxibenzonitrilo (740 mg) en forma de un sólido de color marrón pálido.

Las siguientes Pr. 31-1 a Pr. 31-3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 31.

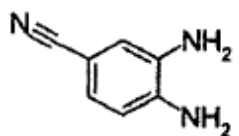
[Tabla 35]

Pr	Estructura	EM	Pr	Estructura	EM
31		133	31-1		157
31-2		225, 227	31-3		170

Ejemplo de preparación 32

A una solución mixta de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (8 g) en EtOH/THF (40 ml/40 ml), se añadió Pd-C (50 % húmedo) (0,8 g), seguido de la agitación en atmósfera de H_2 durante 12 horas. Se filtró la solución de reacción a través de celite y se concentró. El residuo se pulverizó/se lavó con un disolvente mixto de IPE y el IPA, y se recogió mediante filtración, obteniéndose 3,4-diaminobenzonitrilo (6,3 g) en forma de polvos de color naranja.

[Tabla 36]

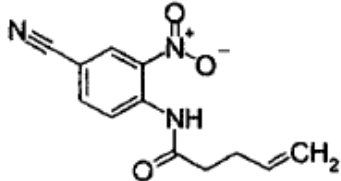
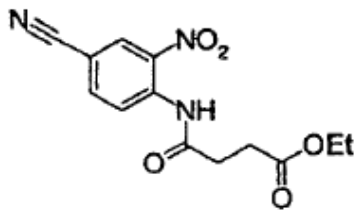
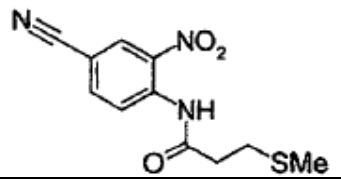
Pr	Estructura	EM
32		156

Ejemplo de preparación 33

A una solución de 2-amino-3-nitrobenzonitrilo (2 g) en THF (30 ml), se añadieron cloruro de 4-pentenoilo (2,90 g) y diisopropiletamina (4,27 ml), seguidos de agitación a 80 °C durante 12 horas. Se vertió la solución de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: CH₃OH), obteniéndose *N*-(4-ciano-2-nitrofenil)pent-4-enamida (174 mg) en forma de un líquido incoloro.

Las siguientes Pr. 33-1 a Pr. 33-2 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 33.

[Tabla 37]

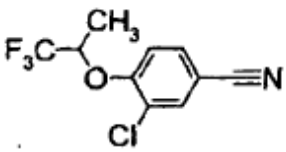
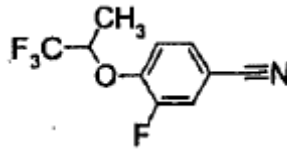
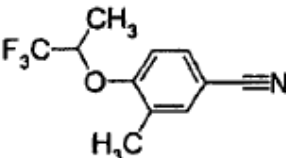
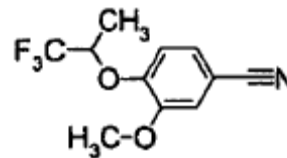
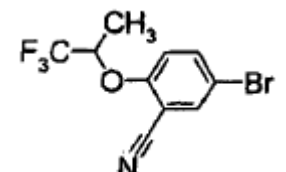
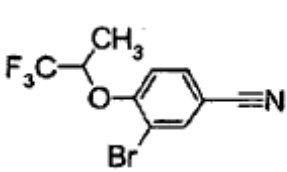
Pr	Estructura	EM	Pr	Estructura	EM
33		244	33-1		290
33-2		264			

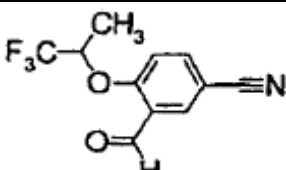
Ejemplo de preparación 34

A una solución de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (300 mg) y 1,1,1-trifluoro-2-propanol (263 mg) en THF (15 ml), se añadió NaH al 60 % (92,5 mg) a 5 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, la adición de una solución saturada de NH₄Cl para completar la reacción y la extracción con EtOAc. Se secó la capa orgánica obtenida sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano: EtOAc = 97:3 a 85:15), obteniéndose 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzonitrilo (435 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

Las siguientes Pr. 34-1 a Pr. 34-6 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 34.

[Tabla 38]

Pr	Estructura	Datos	Pr	Estructura	Datos
34		RMN a continuación	34-1		RMN a continuación
34-2		EM: 252	34-3		EM: 268
34-4		RMN a continuación	34-5		EM: 316, 318

Pr	Estructura	Datos	Pr	Estructura	Datos
34-6		EM: 242			

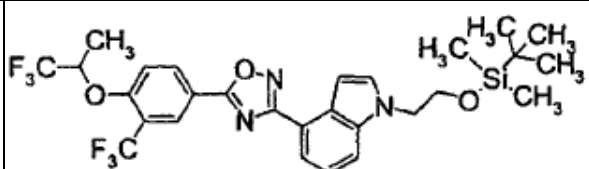
[Tabla 39]

Pr.	RMN
34	1,48 (3H, d), 5,53 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 8,09 (1H, d)
34-1	1,47 (3H, d), 5,50 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,74 (1H, md), 7,95 (1H, dd)
34-4	1,47 (3H, d), 5,48 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,08 (1H, d)

Ejemplo de preparación 35

5 En un recipiente de reacción de 50 ml, a una solución de 4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol (100 mg) en DMF (1 ml), se añadió NaH al 60 % (10,9 mg) a 0 °C. Se calentó la solución hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 0,5 horas. Además, se añadió (2-yodoetoxi)dimetilsilano de *tert*-butilo a la misma a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se confirmó la finalización de la reacción mediante EMCL y, a continuación, se añadió agua a la solución de reacción (30 ml). Se extrajo tres veces con EtOAc (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, *n*-hexano:EtOAc = 100:0 a 90:10), obteniéndose 1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-{5-[3-(trifluorometil)-4-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol (86,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

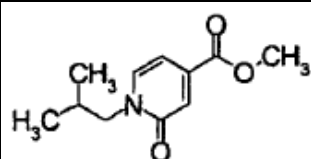
[Tabla 40]

Pr.	Estructura	EM
35		622

Ejemplo de preparación 36

20 Se suspendió LiH (78 mg) en DMF (5 ml), y se añadió una suspensión de metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (500 mg) en DMF (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión como estaba, y se añadió una solución de 1-indo-2-metilpropano (506 µl) en DMF (5 ml) gota a gota durante 10 min, seguido de agitación a 50 °C durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió HCl 1 M a 0 °C, seguido de la extracción con EtOAc, y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 90:10 a 50:50), obteniéndose metil-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato (440 mg) en forma de polvos de color blanco.

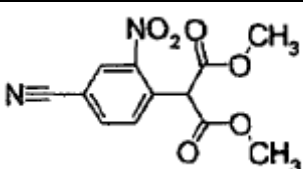
[Tabla 41]

Pr.	Estructura	EM
36		210

Ejemplo de preparación 37

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (300 mg) y malonato de dimetilo (286 mg) en DMF, se añadió NaH al 60 % a 0 °C, seguido de la reacción a temperatura ambiente, obteniéndose dimetil-(4-ciano-2-nitrofenil)malonato (198 mg).

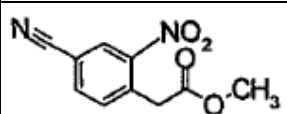
[Tabla 42]

Pr	Estructura	EM
37		301

Ejemplo de preparación 38

A una solución de dimetil-(4-ciano-2-nitrofenil)malonato (198 mg) en DMSO (5 ml), se añadieron LiCl (60,3 mg) y H₂O (12 µl), seguidos de agitación a 100 °C durante 3 horas. Se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente, y se vertió en EtOAc y salmuera saturada para la partición. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 90:10 a 75:25), obteniéndose metil-(4-ciano-2-nitrofenil)acetato (128 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

[Tabla 43]

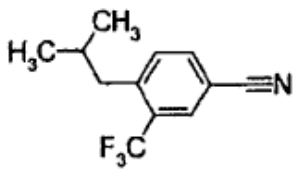
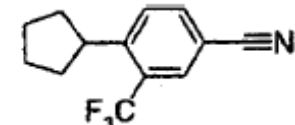
Pr.	Estructura	EM
38		219

Ejemplo de preparación 39

A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1 g) y tris[(2Z)-4-oxopent-2-eno-2-oleato] de hierro (+3) (86 mg) y 1-metilpirrolidin-2-ona (2,8 ml) en THF (30 ml), se añadió una solución de bromo(isobutil)magnesio 2 M en dietiléter (2,9 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con dietiléter (30 ml), y luego se añadió HCl 1 M cuidadosamente a la misma para completar la reacción. Se extrajo la solución de reacción con EtOAc (100 ml) y se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 100:0 a 95:5), obteniéndose 4-isobutil-3-(trifluorometil)benzonitrilo (320 mg) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

La siguiente Pr. 39-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 39.

[Tabla 44]

Pr	Estructura	Datos
39		RMN: 0,89 (6H, d), 1,91-2,03 (1H, m), 2,70 (2H, md), 7,70 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 8,21 (1H, d)
39-1		EM: 262

Ejemplo de preparación 40

A una solución de 4-fluoro-3-formilbenzonitrilo (300 mg) en diclorometano (7 ml), se añadió 2-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-(trifluoro-λ⁴-sulfanil)etanamina (757 mg) a temperatura ambiente, seguida de agitación durante 6 horas y la adición

La siguiente Pr. 40-1 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 40.

Pr	Estructura	Datos	Pr	Estructura	Datos
40		RMN:7,25 (1H, t),7,66 (1H, dd), 8,14-8,20 (1H, m), 8,22 (1H, md)	40 -1		EM: 321

Las siguientes Pr. 41-1 a Pr. 41-10 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 2.

Pr	Estructura	EM	Pr	Estructura	EM
41-1		427	41-2		393
41-3		373	41-4		585
41-5		349	41-6		437
41-7		362	41-8		551
41-9		405	41-10		410

Las siguientes Pr 42-1 a Pr. 42-3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 5.

[Tabla 47]

Pr	Estructura	Datos
42-1		RMN:1,67 (6H, s), 7,71 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,26 (1H, d)
42-2		EM: 282
42-3		RMN:1,67 (6H, s), 7,71 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,26 (1H, d) EM: 288

Ejemplo de preparación 43

- 5 La siguiente Pr. 43 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 6.

[Tabla 48]

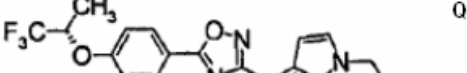
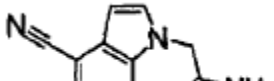
Pr	Estructura	EM
43	<chem>CC1(C)C(C)(C)O[Si](C)(C)CN1C(=O)NCCc2nc3ccccc3n2-c4ccc(OC(F)(F)F)cc4Cl</chem>	627

Ejemplo de preparación 44

- 10

- Las siguientes Pr. 44-1 y Pr. 44-2 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 12.

[Tabla 49]

Pr	Estructura	EM
44-1	 Quiral	536
44-2		222

- 15 Ejemplo de preparación 45

- La siguiente Pr. 45 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 47.

[Tabla 50]

Pr	Estructura	RMN
45		1,47 (3H, d), 5,49-5,60 (1H, m), 7,09 (1H, t), 7,50 (1H, d), 8,07-8,13 (2H, m)

Ejemplo de preparación 46

5 Las siguientes Pr. 46-1 a Pr. 46-5 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 19.

[Tabla 51]

Ex	Estructura	EM
46-1		625
46-2		661
46-3		657
46-4		751
46-5		380

Ejemplo de preparación 47

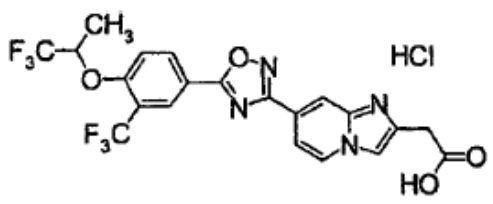
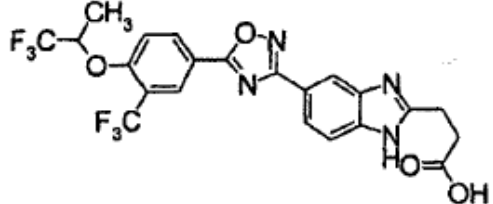
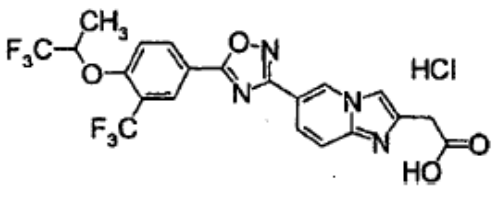
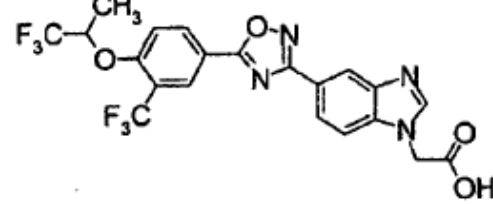
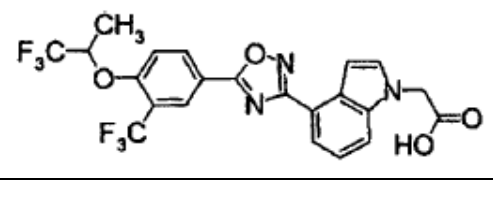
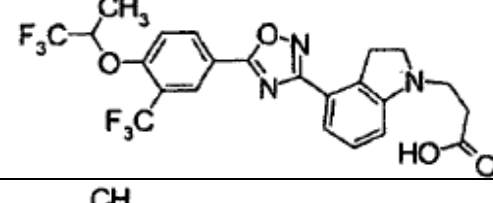
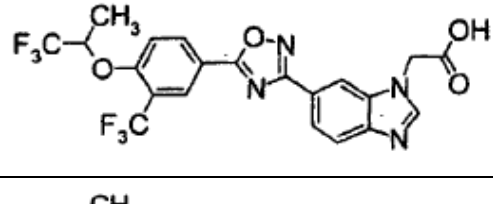
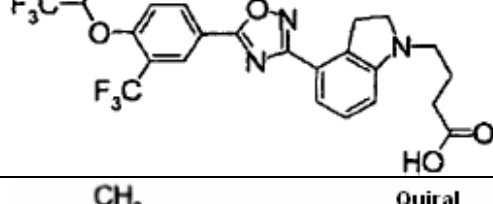
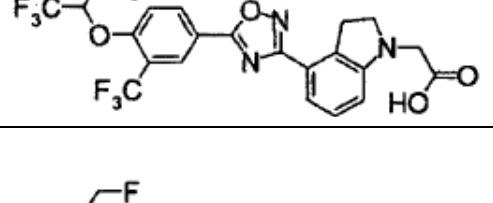
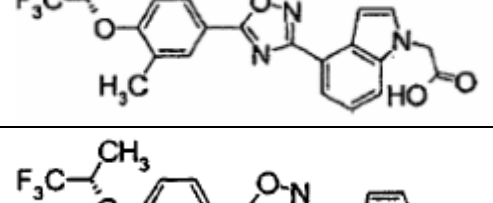
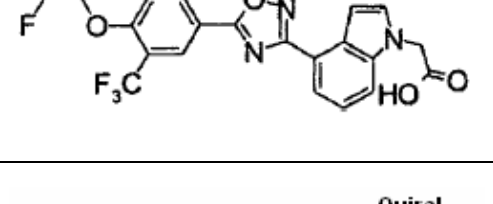
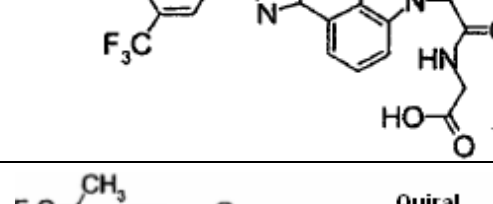
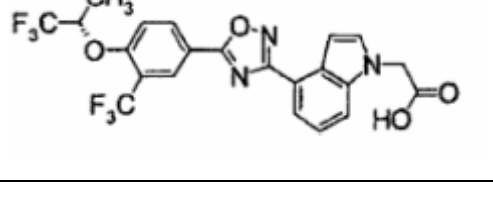
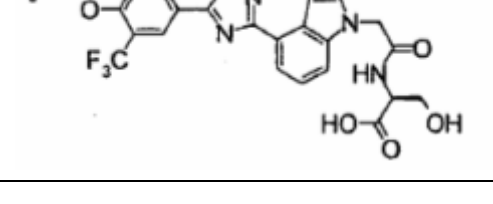
10

A una solución de (7-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo (230 mg) en THF (2,0 ml), se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (1,0 ml), seguida de agitación a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (1,0 ml), seguida de la extracción con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 10:1-5:1), obteniéndose polvos incoloros. A una solución de este polvo incoloro en EtOAc, se añadió una solución de HCl 4 M/EtOAc, tras lo que se concentró. El polvo incoloro resultante se pulverizó/se lavó con IPE, obteniéndose clorhidrato del ácido (7-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acético (180,4 mg) en forma de polvos incoloros.

20

Las siguientes Pr 47-1 a Pr. 47-13 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 47.

[Tabla 52]

Pr.	Estructura	Pr.	Estructura
47		47-1	
47-2		47-3	
47-4		47-5	
47-6		47-7	
47-8		47-9	
47-10		47-11	
47-12		47-13	

[Tabla 53]

Pr.	EM	Pr.	EM	Pr.	EM	Pr.	EM
47	501	47-1	515	47-2	501	47-3	499
47-4	522	47-5	514	47-6	499	47-7	530

Pr.	EM	Pr.	EM	Pr.	EM	Pr.	EM
47-8	500	47-9	468	47-10	504	47-11	555
47-12	498	47-13	585				

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Se agitó una solución de ácido 3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (810 mg), EDCI/HCl (616 mg) y *N'*-hidroxi-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (510 mg) en dioxano a 115 °C durante 60 horas. Se concentró la solución de reacción, y se repartió el residuo entre agua y cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₃OH/cloroformo = 0 al 5 %) y se recristalizó con EtOH, obteniéndose 7-metil-6-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridina (60 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 2

A una solución de ácido 3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (349 mg) en diclorometano (6 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (333 mg) y un cantidad catalítica de DMF bajo enfriamiento con hielo, tras lo que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución de reacción y se destiló azeotrópicamente con tolueno. A una solución del residuo en THF, se añadieron *N'*-hidroxi-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-carboxiimidamida (200 mg) y *N*-etil-*N*-isopropil-2-propanoamina (543 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguida de tres extracciones con EtOAc. Se combinó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en dioxano, seguido de agitación a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose una sustancia oleosa incolora. A una solución de esta sustancia oleosa en EtOAc, se añadió una solución HCl 4 M/EtOAc, seguida de agitación durante unos cuantos minutos y luego se concentró la mezcla de reacción, obteniéndose clorhidrato de 2-metil-5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-bencimidazol (239 mg) en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

A una solución de ácido 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-3-(trifluorometil)benzoico (118 mg) y 2-{4-[amino(hidroxiimin)metil]-1*H*-indol-1-il}acetamida (104 mg) en dioxano (5 ml), se añadió DIC (69 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y luego calentamiento a reflujo durante 20 horas. Se concentró la solución de reacción y luego se añadió agua al residuo (15 ml), seguida de extracción con cloroformo (15 ml). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: CAPCEL PAK, C18, MG, S-5, 30 x 50 mm; disolvente: acetonitrilo al 50-90 %/carbonato amónico 10 mM-amoniaco (pH 9,2); 40 ml/min), y cristalizó con diisopropiléter, obteniéndose 2-{4{5-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il}acetamida (40 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 4

A una suspensión de NaH al 60 % (68,0 mg) en DMF, se añadió ciclopropilmetanol (99 mg) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 min y luego 5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-bencimidazol (120 mg) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió agua. Se extrajo con EtOAc y se concentró la capa orgánica. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₃OH/cloroformo = 0 a 5 %), obteniéndose una sustancia oleosa. Se añadió una solución HCl 4 M/dioxano (0,5 ml) a una solución de la sustancia oleosa en cloroformo-CH₃OH, y se concentró, obteniéndose clorhidrato de 5-{5-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-bencimidazol (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

El análisis mediante HPLC: Condiciones (TSK-GEL (TOSOH) ODS-80TM 4,6 x 150 mm, MeCN:KH₂PO₄ 0,01 M (7:3), 1,0 ml/min, 254 nm) [Tr: 7,90 min].

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 2-(4-{5-[4-fluoro-3 trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)acetamida (100 mg) y 2-propanol (35 µl) en DMF (3 ml), se añadió NaH al 60 % (12 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadió agua (5 ml) a la solución de reacción para completar la reacción, y se extrajo con una mezcla de disolventes de cloroformo:CH₃OH (8:2). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre

MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 98:2 a 93:7), y se cristalizó con dietiléter, obteniéndose 2-(4-{5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)acetamida (25 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 1,3-difluoropropanol (62 mg) en DMF (2,4 ml), se añadió NaH al 60 % (19 mg) a -10 °C, seguido de agitación a -10 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla de reacción, se añadió 2-{4-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol-1-il}acetamida (120 mg) a -10 °C, seguida de agitación a -10 °C durante 3 horas. Después de añadir agua a la solución de reacción, se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 95:5), obteniéndose 2-[4-(5-{3-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-1-il]acetamida (76,9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 2-{4-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol-1-il}acetamida (100 mg) y (2*R*)-1,1,1-trifluoropropano-2-ol (109 mg) en DMF (3 ml), se añadió NaH al 60 % (17 mg) a 0 °C, seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. Se añadió agua a solución de reacción (15 ml) para completar la reacción, se filtró y después se secó. El polvo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 95:5) y se cristalizó con diisopropiléter, obteniéndose 2-[4-(5-{3-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-1-il]acetamida (70 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

A una suspensión de NaH al 60 % (43 mg) en DMF (4 ml), se añadió 2-propanol (65 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Tras volver a enfriar hasta 0 °C, se añadió 2-{4-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,2,4-il-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol-1-il}acetamida (200 mg) a la misma. Se irradió la mezcla de reacción con microondas a 60 °C durante 50 min. Se añadió la solución de reacción a una solución acuosa de NH₄Cl, tras lo que se agitó y después se evaporó el disolvente. Tras la adición de un disolvente mixto (4:1) de cloroformo-CH₃OH y la suspensión, se eliminó el sólido, se añadió gel de sílice a la misma y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 98:2, *n*-hexano:EtOAc = 0:100), obteniéndose 2-[4-[5-(3-cloro-4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol-1-il]acetamida (17,5 mg) en forma de un sólido de color blanco.

35

Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 4-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol (300 mg) en THF (1,5 ml), se añadió propan-2-amina (0,75 ml) y tras cerrar herméticamente el tubo, se agitó la solución a una temperatura de 50 a 55 °C durante 40 horas. Se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc). Se disolvió el sólido obtenido en acetona bajo calentamiento y se añadió *n*-hexano, y se filtró el precipitado, obteniéndose 4-[3-(1*H*-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-*N*-isopropil-2-(trifluorometil)anilina (295 mg).

45

Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)

A una solución mixta de 2-{4-[5-(5,6-dicloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol-1-il}acetamida (100 mg) en dioxano (2 ml) y NMP (2 ml), se añadió isopropilamina (220 µl), seguida de agitación a 150 °C durante 1 hora en un recipiente de reacción apto para microondas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y después se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 40:60 a 0:100), y se suspendió el residuo obtenido en diisopropiléter bajo calentamiento y se recogió mediante filtración, obteniéndose 2-(4-{5-[5-cloro-6-(isopropilamin)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)acetamida (62 mg) en forma de polvos blancos.

55

Ejemplo 11 (11-1 y 11-2)

A una solución de 5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-benzimidazol (105 mg) en DMF (3,15 ml), se añadió NaH al 60 % (31 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 min, y se añadió yoduro de metilo (0,22 ml) a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la reacción, seguida de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (productor automático, cloroformo:CH₃OH = 10:1). Se disolvió la sustancia diana en EtOAc (5 ml), se añadió una solución de HCl 4*M*/EtOAc (5 ml), y se concentró, produciéndose dos regioisómeros a aproximadamente 1:1. Se cristalizó la mezcla con acetoneitrilo, obteniéndose clorhidrato de 1-metil-5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-

65

bencimidazol (12,1 mg). Se concentraron las aguas madre, obteniéndose clorhidrato de 1-metil-5-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-benzimidazol y clorhidrato de 1-metil-6-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-benzimidazol (70,2 mg) en forma de polvos incoloros.

5

Ejemplo 12 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 4-(5-[3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol (150 mg) en DMF (1,5 ml), se añadió NaH al 60 % (16 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción 2-bromo-acetamida (70 mg) de nuevo a 0 °C, seguida de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la reacción, seguida de la extracción con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 90:10), obteniéndose 2-[4-(5-[3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-1-il]acetamida (145 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15

Ejemplo 13 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolina (100 mg) en acetonitrilo (2,5 ml), se añadieron K₂CO₃ (46 mg) y 3-yodopropanamida (124 mg) a temperatura ambiente, seguidos de agitación a 80 °C durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguida de la extracción tres veces con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 90:10), obteniéndose 3-(4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)propanamida (23,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

25

Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-carboxaldehído (150,0 mg) en CH₃OH (1,5 ml), se añadió una solución de CH₃OH al 40 % de CH₃NH₂ (74,5 mg) a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente, se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras confirmar la producción de una sal de iminio, se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOH (1,5 ml). A esto, se añadió NaBH₄ (12,09 mg) a 0 °C. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó la solución a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción, seguida de la extracción tres veces con EtOAc (20 ml). Se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 90:10), obteniéndose *N*-metil-1-(4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)metanoamina (87,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

35

40

Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolina (100 mg) en DMF (1,0 ml), se añadió NaH al 60 % (10,9 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió cloruro de acetilo (24,1 µl) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción, seguida de la extracción tres veces con EtOAc (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, *n*-hexano:EtOAc = 90:10 a 60:40), obteniéndose 1-acetil-4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)indolina (56,8 mg) en forma de un cristal de color blanco.

50

Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol (80 mg) en DMF (0,80 ml), se añadió NaH al 60 % (8,7 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (21,1 µl) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción, seguida de la extracción tres veces con EtOAc (20 ml). Se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 98:2), obteniéndose 1-(metilsulfonil)-4-(5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol (15,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

60

Ejemplo 17 (Ejemplo de referencia)

Se disolvió 4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol (100 mg) en DMF (1,0 ml), tras lo que se añadió NaH al 60 % (10,9 mg) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas.

Se añadió carbonato de cloruro de metilo (26,3 µl) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción, seguida de la extracción tres veces con EtOAc (20 ml), se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 98:2), obteniéndose 4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-carboxilato de metilo (98,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 18

A una solución de ácido 3-(5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)propanoico (23,5 mg) en diclorometano (0,7 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (0,01 ml) y unas cuantas gotas de DMF, tras lo que se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el disolvente y el reactivo. A una solución del residuo en THF, se añadió NH₄OH, seguido de agitación adicional durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl, seguida de extracción con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MSO₄ anhidro y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 10:1), obteniéndose polvos incoloros. A una solución de los polvos incoloros en EtOAc, se añadió una solución de HCl 4 N en EtOAc. Se concentró la mezcla de reacción, y se pulverizó el residuo y se lavó con IPE, obteniéndose clorhidrato de 3-(5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-benzimidazol-2-il)propanamida en forma de polvos de color amarillo pálido.

Ejemplo 19 (Ejemplo de referencia)

A una solución de ácido (4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)acético (150 mg) y HOBt (65 mg) en DMF (1,5 ml), se añadió EDCI/HCl (69 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras enfriar hasta 0 °C de nuevo, se añadió 1-piridin-2-ilmetanamina (39 mg), seguida de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para completar la reacción. Se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 95:5), obteniéndose *N*-(piridin-2-ilmetil)-2-(4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)acetamida (157,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de *N*-(piridin-2-ilmetil)-2-(4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)acetamida (120 mg) en cloruro de metileno (2,4 ml), se añadieron gota a gota 10 equivalentes de HCl 4 M/dioxano, seguidos de agitación durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se pulverizó/lavó con IPE. Se recogió el sólido obtenido mediante filtración y se secó, obteniéndose clorhidrato de *N*-(piridin-2-ilmetil)-2-(4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)acetamida (126 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 20 (Ejemplo de referencia)

A una solución de ácido [4-(5-{3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-1-il]acético (100 mg) en DMF (1 ml), se añadió CDI (39 mg) y, tras 30 min, se añadieron a la misma metanosulfonamida (23 mg) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimida[1,2-*a*]azepina (37 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a mezcla de reacción para completar la reacción. Se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica obtenida con salmuera saturada, se secó sobre MSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 90:10), obteniéndose *N*-(metilsulfonil)-2-[4-(5-{3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-1-il]acetamida (56,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 21 (Ejemplo de referencia)

Se añadió POCl₃ (158,4 µl) gota a gota a una solución en DMF (4 ml) a 0 °C. Tras calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 0,5 horas. Entonces, se añadió una solución de 4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol (500,0 mg) en DMF (1 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió a la solución de reacción una solución acuosa de NaOH 1 M para ajustar el pH a 9-10. Se agitó esta solución a 100 °C durante 1 hora. Tras dejar enfriar, se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción, seguida de la extracción tres veces con EtOAc (20 ml). Se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, *n*-hexano, EtOAc = 90:10 a 70:30), obteniéndose 4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-

indol-3-carbaldehído (456,7 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 22

- 5 A una solución mixta de 5-[3-(1*H*-bencimidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzaldehído (83 mg), dihidrógenofosfato de potasio (421 mg) y 2-metil-2-butenol (0,5 ml) en *t*-BuOH (2 ml) y agua (0,5 ml), se añadió clorito de sodio (187 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la solución de reacción mezclada a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo que se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. A una
10 solución del residuo en dioxano, se añadió una solución de HCl 4 N-dioxano, tras lo que se concentró. Se recrystalizó el polvo resultante con IPA (10 ml), obteniéndose clorhidrato de ácido 5-[3-(1*H*-bencimidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (80 mg) en forma de polvos blancos.

Ejemplo 23

- 15 A una solución de 2-[2-(metiltio)etil]-5-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-bencimidazol (400 mg) en diclorometano (8,0 ml), se añadió mCPBA (534 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa de Na₂S₂O₄, seguida de agitación durante 1 hora. Se extrajo la solución de reacción tres veces con EtOAc, y se combinó la capa orgánica, se
20 secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 10:1), obteniéndose una sustancia oleosa de color amarillo. Se disolvió esta en EtOAc y se añadió una solución de HCl 4 M/EtOAc a la misma, tras lo que se concentró. Se lavó el residuo con IPE, obteniéndose clorhidrato de 2-[2-(metilsulfonil)etil]-5-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-benzimidazol (146 mg) en forma de polvos de color amarillo pálido.

Ejemplo 24

- A una mezcla de reacción de 2-but-3-en-1-il-5-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-bencimidazol (200 mg) en acetona (4 ml) y agua (1 ml), se añadieron tetraoxosmio (51 mg) y 4-óxido de 4-
30 metilmorfolina (94 mg), seguidos de agitación durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción, y al filtrado, se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio, seguida de agitación durante 1 hora. Se extrajo la solución con cloroformo, y se concentró la capa orgánica. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-CH₃OH) y se concentró, y se añadió el polvo incoloro obtenido a una solución de HCl en etanol, y se disolvió en la misma, tras lo que se concentró. El residuo se pulverizó/se lavó con diisopropiléter, obteniéndose
35 clorhidrato de 4-(5-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-benzimidazol-2-il)butano-1,2-diol (102,3 mg).

Ejemplo 25 (Ejemplo de referencia)

- 40 A una solución de 3-(4-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)propanamida (100 mg) en cloroformo (1 ml), se añadió dióxido de manganeso (67,6 mg), seguido de reflujo durante 15 horas. Se dejó enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite para eliminar el dióxido de manganeso. Se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 90:10), obteniéndose 3-(4-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol-1-il)propanamida (46,3 mg).
45

Ejemplo 26 (Ejemplo de referencia)

- A una solución de 4-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1*H*-indol (100 mg) en AcOH (3 ml), se añadió cianoborato de sodio en porciones (29 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se alcalinizó con una solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y después se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano:EtOAc = 90:10 a 75:25) y se lavó con *n*-hexano, obteniéndose 4-[5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]indolina (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
55

Ejemplo 27

- A una solución de 5-[3-(1*H*-bencimidazol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzaldehído (80 mg) en etanol (3 ml), se añadió NaBH₄ (9 mg) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió una solución saturada de NH₄Cl (10 ml), seguida de la extracción con EtOAc (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. A una solución del residuo (78 mg) en dioxano, se añadió una solución de HCl 4 M/dioxano, tras lo que se concentró. Se recrystalizó el polvo resultante con IPA (10 ml), obteniéndose clorhidrato de [5-[3-(1*H*-bencimidazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]metanol (70 mg) en forma de polvos blancos.
65

Ejemplo 28 (Ejemplo de referencia)

Se agitó una solución de 5-metil-6-{5-[3-(trifluoro)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridina (120 mg) y NCS en THF/EtOH (1/1) a 80 °C durante una noche. Se concentró, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₃OH/cloroformo del 0 al 5 %), obteniéndose 3-cloro-5-metil-6-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridina (45 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 29 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridina (150 mg) en etanol, se añadió NCS (67 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 80 °C durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió agua, seguida de la extracción con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (*n*-hexano: EtOAc = 90:10 a 75:25), obteniéndose 3-cloro-5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridina (110,4 mg) en forma de un sólido de color blanco. A una solución de 3-cloro-5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridina, se añadieron gota a gota 10 equivalentes de HCl 4 M/dioxano a temperatura ambiente (100 mg) en cloruro de metileno (2 ml). Tras agitar a temperatura ambiente como estaba durante 1 hora, se concentró a presión reducida. Se pulverizó/se lavó con diisopropiléter, y después se recogió mediante filtración, obteniéndose clorhidrato de 3-cloro-5-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}imidazo[1,2-a]piridina (102,6 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 30 (Ejemplo de referencia)

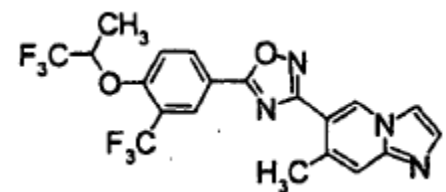
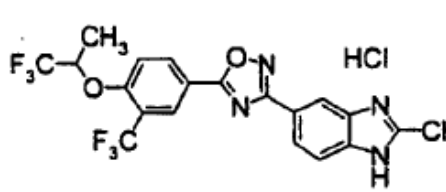
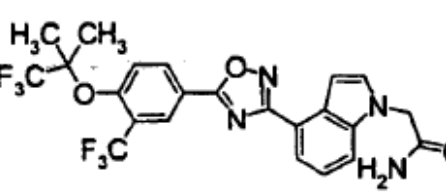
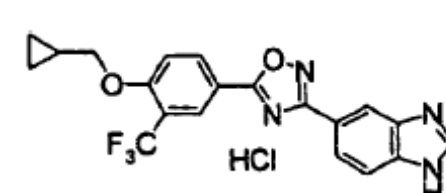
Se disolvió 1-(2-{[*tert*-butildimetilsilil]oxil}etil)-4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol (60 mg) en THF (1,2 ml), y se añadió TBAF (150 µl) a la misma a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,0 horas. Se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción, seguida de la extracción tres veces con EtOAc (20 ml). Se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (purificador automático, cloroformo:CH₃OH = 100:0 a 90:10), obteniéndose 2-(4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1*H*-indol-1-il)etanol (36,5 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 31 (Ejemplo de referencia)

A una solución de 4-{[4-(5-[3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-1-il]acetil}piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (70,7 mg) en cloruro de metileno (1 ml), se añadieron gota a gota 10 equivalentes de HCl 4 M/dioxano, seguidos de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras 5 horas, se concentró la solución de reacción. Con la adición de diisopropiléter, se precipitó un sólido de color blanco. Se lavó el sólido de color blanco con IPE, obteniéndose clorhidrato de 1-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-4-(5-[3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol (58,9 mg) en forma de un sólido de color rojo pálido.

En las siguientes tablas, se muestran las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos. Ej.: Ejemplo N °

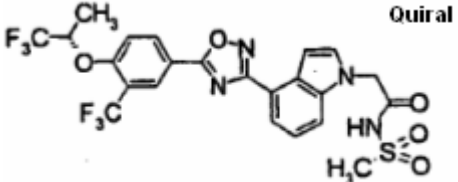
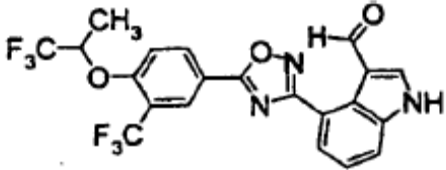
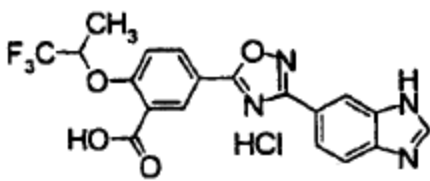
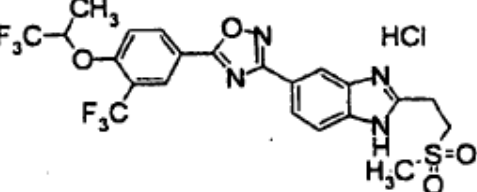
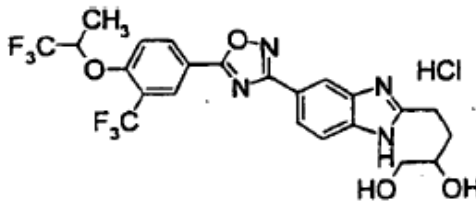
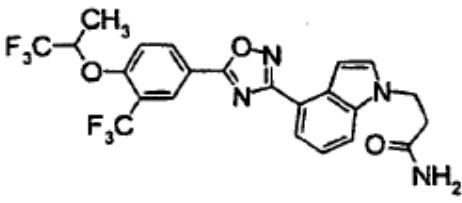
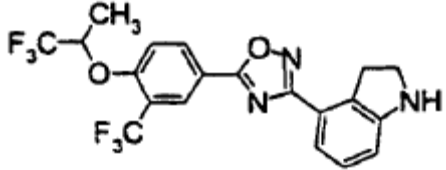
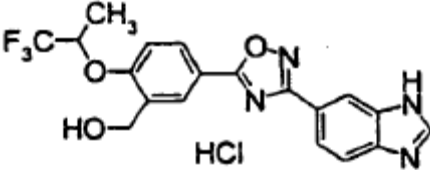
[Tabla 54]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1*		2	
3*		4	

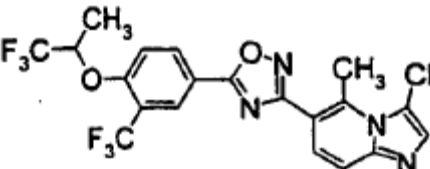
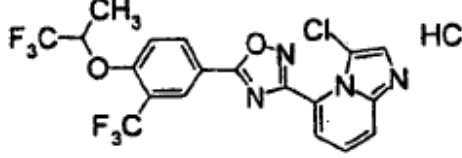
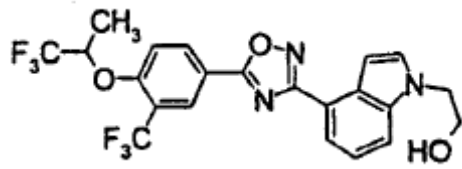
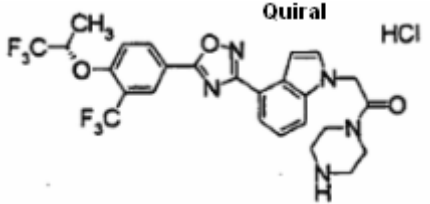
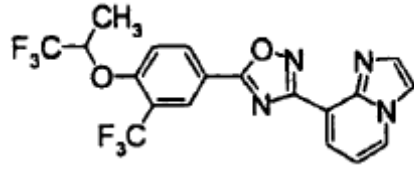
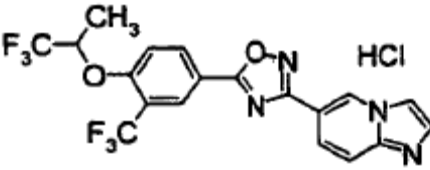
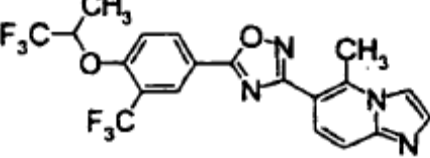
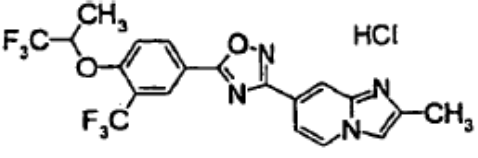
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
5**		6*	
7*		8*	
9*		10*	
11 / 1		11 / 2	
12*		13*	
14*		15*	
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 55]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
16*		17*	
18		19*	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
20*		21*	
22		23	
24		25*	
26*		27	
* Ejemplos de referencia			

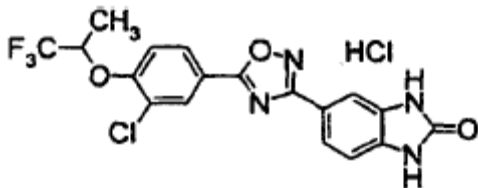
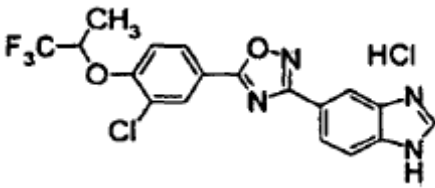
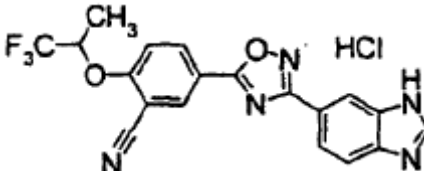
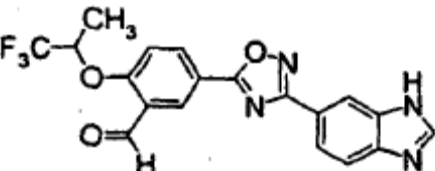
[Tabla 56]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
28*		29*	
30*		31*	
32*		33*	
34*		35*	

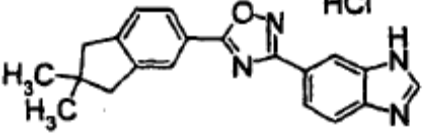
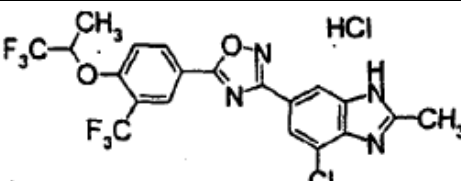
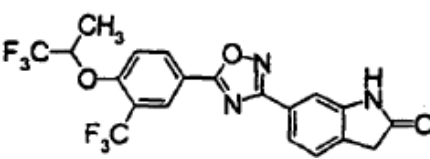
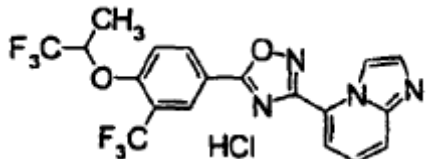
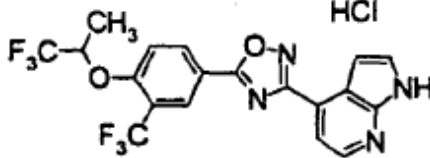
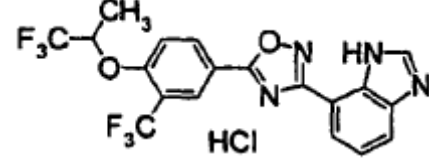
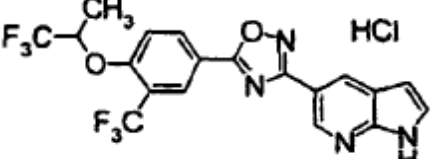
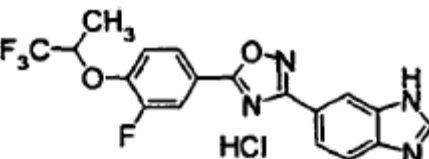
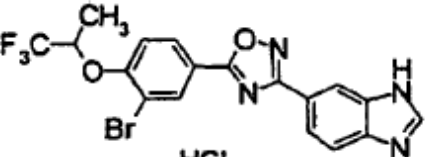
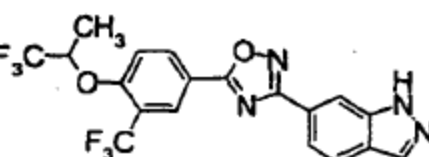
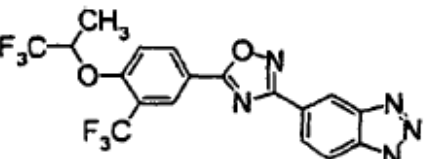
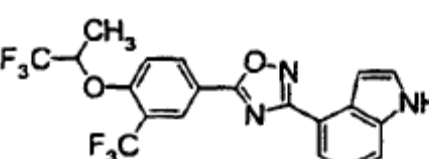
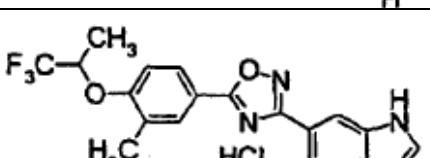
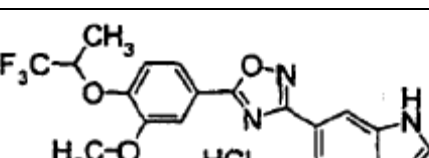
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
36*		37	
38		39*	
40*		41*	
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 57]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
42*		43*	
44*		45*	
46*		47*	
48		49	
50		51	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
52		53	
54		55	

[Tabla 58]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
56		57	
58*		59*	
60*		61	
62*		63	
64		65*	
66*		67*	
68		69	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
70*		71*	
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 59]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
72		73	
74*		75*	
76*		77*	
78*		79*	
80*		84*	
82 *		83 *	
84*		85 *	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
86 *		87	

* Ejemplos de referencia

[Tabla 60]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
88 *		89 *	
90*		91*	
92*		93*	
94*		95*	
96*		97*	
98*		99*	
100*		101*	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
102*		103	
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 61]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	

[Tabla 62]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
118		119	
120		121	
122		123	
124		125*	
126*		127*	
128*		129*	
130*		131*	
132*		133*	

* Ejemplos de referencia

[Tabla 63]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
134*		135*	
136*		137*	
138*		139*	
140*		141*	
142*		143*	
144		145	
146*		147*	
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 64]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
148*		149*	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
150*		151*	
152*		153*	
154		155	
156		157*	
158*		159*	
160*		161*	
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 65]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
162*		163*	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
164*		165*	
166*		167*	
168*		169*	
170*		171*	
172*		173*	
174*		175*	
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 66]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
176*		177*	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
178*		179*	
180*		181*	
182*		183*	
184*		185*	
186*		187*	
188*		189*	

* Ejemplos de referencia

[Tabla 67]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
190*		191*	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
192*		193*	
194*		195*	
196*		197*	
198*			

En las siguientes tablas, se muestran los datos de RMN de los compuestos de los ejemplos. Se usa tetrametilsilano como patrón interno, y a menos que se mencione específicamente lo contrario, se muestra δ (ppm) de las señales de RMN de ^1H usando DMSO-d_6 como disolvente de medición. Ej. ref. representa el Ejemplo N° (Ej.) que se puede consultar para la preparación.

5

[Tabla 68]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
1*	1,52 (3H, d), 2,65 (3H, s), 5,73 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,49 (1H, dd), 9,39 (1H, s)	457	-
2	1,53 (3H, d), 2,83 (3H, s), 3,42 (2H, a), 5,75 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,38-8,43 (2H, m), 8,52 (1H, dd)	457	-
3*	1,72 (6H, s), 4,92 (2H, s), 7,08 (1H, dd), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,63 (1H, s a), 7,64 (1H, md), 7,83 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,41-8,46 (2H, m)	535	-
4	0,37-0,44 (2H, m), 0,58-0,64 (2H, m), 1,23-1,35 (1H, m), 4,17 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,14 (1H, dd), 8,35 (1H, d), 8,41-8,47 (2H, m), 9,07 (1H, s)	401	-
5*	1,36 (6H, d), 4,91 (2H, s), 4,95-5,03 (1H, m), 7,08 (1H, md), 7,28 (1H, s a), 7,34 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,58-7,65 (3H, m), 7,96 (1H, md), 8,36 (1H, d), 8,45 (1H, dd)	467	-
6*	4,64-4,93 (4H, m), 4,91 (2H, s), 5,20-5,38 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,28 (1H, s a), 7,34 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,57-7,64 (3H, m), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 8,28 (1H, d)	469	-
7*	1,50 (3H, d), 2,30 (3H, s), 4,91 (2H, s), 5,42-5,52 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,29 (1H, s a), 7,34 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,60-7,65 (2H, m), 7,95 (1H, dd), 8,06-8,12 (2H, m)	467	-

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
8*	1,46 (6H, d), 4,70-4,76 (1H, m), 4,90 (2H, s), 5,27 (1H, s a), 5,36 (1H, s a), 7,08 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,41-7,45 (3H, m), 8,10-8,13 (2H, m), 8,30 (1H, d)	433	-
9*	1,26 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,88-3,98 (1H, m), 5,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, s a), 7,13 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,18-8,21 (2H, m), 11,51 (1H, s a)	409, 387	-
10*	1,25 (6H, d), 4,39-4,47 (1H, m), 4,90 (2H, s), 7,07-7,12 (2H, m), 7,28 (1H, a), 7,33 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,61-7,63 (2H, m), 7,93 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,84 (1H, d)	433	-
11/1	(CDCl ₃) 1,62 (3H, d), 3,92 (3H, s), 4,91 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 8,40 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 8,64 (1H, s)	457	-
11/2	(CDCl ₃) 1,63 (3H, d), 3,99 (3H, s), 4,93 (1H, m), 7,23 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,54 (1H, d)	No encontrada	-
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 69]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
12*	1,53 (3H, d), 4,92 (2H, s), 5,65-5,79 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,28 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,62 (1H, s a), 7,64 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,52 (1H, dd) [α] ₂₃ ^D = +11,20 (c = 0,0025, CH ₃ OH)	521	-
13*	1,52 (3H, d), 2,36 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,37 (2H, t), 3,46 (2H, t), 5,64-5,78 (1H, m), 6,71 (1H, d), 6,86 (1H, s a), 7,21 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,41 (1H, s a), 7,79 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,46 (1H, dd)	515	-
14*	1,52 (3H, d), 2,09 (3H, s), 3,77 (2H, s), 5,65-5,78 (1H, m), 7,23 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 11,32 (1H, s)	485	-
15*	1,52 (3H, d), 2,20 (3H, s), 3,50 (2H, t), 4,21 (2H, t), 5,68-5,77 (1H, m), 7,40 (1H, t), 7,78 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,48 (1H, dd)	486	-
16*	(CDCl ₃) 1,63 (3H, d), 3,17 (3H, s), 4,89-4,94 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,41 (1H, dd), 8,53 (1H, d)	542	-
17*	1,53 (3H, d), 4,05 (3H, s), 5,70-5,78 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,53 (1H, dd)	No encontrada	-
18	1,52 (3H, d), 2,81 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,49 (2H, a), 5,74 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,39 (2H, d), 8,51 (1H, dd)	514	-
19*	1,53 (3H, d), 4,61 (2H, d), 5,14 (2H, s), 5,67-5,78 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,65-7,76 (3H, m), 7,82 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,73 (1H, d), 9,04 (1H, t)	590	-
20*	1,53 (3H, d), 3,05 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,66-5,78 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd), 12,31 (1H, s a)	599	-
21*	1,52 (3H, d), 5,65-5,78 (1H, m), 7,43 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, dd), 10,06 (1H, s), 12,57 (1H, s a)	470	-
22	1,50 (3H, d), 5,55 (1H, m), 7,64 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,35 (1H, dd), 8,46-8,50 (2H, m), 9,29 (1H, s), 13,31 (1H, s a)	419	-
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 70]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
23	1,53 (3H, d), 3,14 (3H, s), 3,60 (2H, t), 3,83 (2H, d), 5,74 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,38-8,44 (2H, m), 8,52 (1H, dd)	549	-
24	1,52 (3H, d), 1,84-1,89 (1H, m), 2,12-2,16 (1H, m), 3,20-3,60 (6H, m), 5,72-5,76 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,40 (2H, s), 8,52 (1H, dd)	531	-
25*	1,52 (3H, d), 2,61 (2H, t), 4,49 (2H, t), 5,68-5,78 (1H, m), 6,91 (1H, s a), 7,06 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,37 (1H, s a), 7,55 (1H, d), 7,78-7,83 (2H, m), 7,96 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,52 (1H, dd)	535	-
26*	1,52 (3H, d), 3,30 (2H, t), 3,53 (2H, t), 5,71 (1H, m), 5,83 (1H, s a), 6,69 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,47 (1H, dd)	444	-
27	1,49 (3H, d), 4,57 (1H, d), 4,62 (1H, d), 5,50 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 8,20 (1H, dd), 8,31 (1H, m), 8,47 (1H, m), 9,29 (1H, s)	405	-
28*	1,52 (3H, d), 3,19 (3H, s), 5,71 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,50 (1H, dd)	491	-
29*	1,52 (3H, d), 5,69-5,82 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,00 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	477	-
30*	1,53 (3H, d), 3,76 (2H, t), 4,32 (2H, t), 4,93 (1H, s), 5,65-5,76 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,59 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,52 (1H, dd)	508	-
31*	1,53 (3H, d), 3,02-3,30 (4H, m), 3,63-3,90 (4H, m), 5,37 (2H, s), 5,68-5,80 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 9,26 (1H, s a)	568	-
32*	1,52 (3H, d), 5,73 (1H, m), 7,13 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,11 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,82 (1H, dd)	443	1
33*	1,53 (3H, d), 5,75 (1H, m), 7,84 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,38 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 9,76 (1H, s)	443	1
34*	1,52 (3H, d), 3,03 (3H, s), 5,73 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,51 (1H, dd)	457	1
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 71]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
35*	1,52 (3H, d), 2,55 (3H, s), 5,74 (1H, m), 7,83 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 8,24 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,54 (1H, dd), 9,00 (1H, d)	457	1
36*	2,81 (3H, d), 2,37 (3H, s), 2,47 (3H, s), 5,73 (1H, m), 7,47 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,38 (1 H, d), 8,50 (1H, dd)	470	1
37	1,53 (3H, d), 2,92 (3H, s), 3,46 (2H, a), 5,74 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,38-8,40 (1H, m), 8,51 (1H, dd), 9,37 (1H, a)	457	1
38	7,78 (1H, d), 7,85 (1H, t), 7,96 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,50 (1H, dd), 8,56-8,62 (1H, m)	349	1
39*	1,53 (3H, d), 5,73 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 8,28 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,49 (1H, dd), 8,81 (1H, m), 13,42 (1H, s a)	443	1
40*	1,57 (3H, d), 2,27 (2H, m), 3,00 (2H, t), 4,22 (2H, t), 4,85 (1H, m), 7,02-7,19 (4H, m), 8,48 (1H, dd), 8,62 (1H, d)	480	1
41*	1,53 (3H, d), 5,75 (1H, m), 7,84 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 8,26 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 8,56 (1H, m), 9,05 (1H, dd)	443	2

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
42*	1,22 (3H, t), 1,52 (3H, d), 3,87 (2H, s), 4,13 (2H, c), 5,74 (1H, m), 7,50 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 8,06 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,72 (1H, d)	529	2
43*	1,53 (3H, d), 2,70 (3H, s), 5,75 (1H, m), 7,85 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,55 (1H, dd), 9,27 (1H, d)	457	2
44*	1,53 (3H, d), 2,72 (3H, s), 3,49 (1H, s a), 5,76 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,23 (1H, s a), 8,25 (1H, s a), 8,46 (1H, s), 8,57 (1H, dd), 8,94 (1H, d)	457	2
45*	1,53 (3H, d), 2,64 (3H, s), 3,48 (1H, s a), 5,76 (1H, m), 7,84 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 8,15 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,55 (1H, dd), 8,60 (1H, d), 8,92 (1H, d)	457	2
46*	1,53 (3H, d), 1,91 (3H, s), 2,64 (3H, s), 5,75 (1H, m), 7,84 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,38 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,54 (1H, d), 9,20 (1H, s)	470	2
47*	1,21 (3H, t), 1,53 (3H, d), 3,84 (2H, s), 4,12 (2H, c), 5,73 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,76-7,85 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,40 (1H, m), 8,49 (1H, dd), 9,46 (1H, s)	529	2
48	1,53 (3H, d), 3,62 (2H, s a), 5,74 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,49-8,54 (2H, m), 9,45 (1H, s)	443	2
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 72]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
49	1,52 (3H, d), 2,76 (3H, s), 3,40 (2H, s a), 5,74 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, dd), 9,37 (1H, s)	457	2
50	1,43 (3H, t), 1,52 (3H, d), 3,90 (2H, a), 4,58 (2H, c), 5,73 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,03 (1H, s a), 8,38 (1H, d), 8,49 (1H, dd)	487	2
51	1,52 (3H, d), 3,37 (3H, a), 5,73 (1H, m), 7,56 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,07 (1H, m), 8,37 (1H, d), 8,49 (1H, dd), 8,78 (2H, s a)	458	2
52	1,52 (3H, d), 5,72 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,47 (1H, dd), 10,89 (2H, a)	481	2
53	1,53 (3H, d), 5,60 (1H, m), 7,69 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,23-8,17 (2H, m), 8,29 (1H, d), 8,48 (1H, m), 9,39 (1H, s)	409	2
54	1,56 (3H, d), 5,74 (1H, m), 7,80 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,49 (1H, m), 8,53 (1H, dd), 8,64 (1H, d), 9,46 (1H, s)	400	2
55	1,58 (3H, d), 5,71 (1H, m), 7,85-7,71 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 8,27-8,42 (2H, m), 8,47-8,51 (2H, m), 10,39 (1H, s), 12,78 (1H, d)	403	2
56	1,15 (6H, s), 2,81 (2H, s), 2,83 (2H, s), 7,48 (1H, d), 7,98-8,04 (3H, m), 8,21 (1H, dd), 8,48 (1H, m), 9,43 (1H, s)	331	2
57	1,52 (3H, d), 2,74 (3H, s), 5,67-5,82 (1H, m), 7,81 (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,50 (1H, dd)	491	2
58*	1,52 (3H, d), 3,60 (2H, s), 5,73 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,50 (1H, m), 7,72 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 8,36 (1H, m), 8,48 (1H, dd), 10,59 (1H, s)	480	2
59*	1,53 (3H, d), 5,73-5,83 (1H, m), 7,87 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 8,26 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,59 (1H, dd), 9,00 (1H, d)	443	2
60*	1,53 (3H, d), 5,75 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 7,76 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 12,20 (1H, a)	443	2
61	1,54 (3H, d), 5,70-5,82 (1H, m), 7,74 (1H, dd), 7,86 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,66 (1H, dd), 9,53 (1H, s)	443	2

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
62*	1,52 (3H, d), 5,67-5,77 (1H, m), 6,65 (1H, dd), 7,64 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 8,68 (1H, d), 8,95 (1H, d), 12,10 (1H, s)	443	2
63	1,53 (3H, d), 5,54 (1H, m), 7,70 (1H, t), 8,02 (1H, d), 8,08 (1H, md), 8,11 (1H, dd), 8,21 (1H, dd), 8,48 (1H, m), 9,45 (1H, s)	393	2
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 73]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
64	1,53 (3H, d), 5,60 (1H, m), 7,65 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,24 (1H, dd), 8,42 (1H, m), 8,48 (1H, m), 9,35 (1H, s)	453, 455	2
65*	1,53 (3H, d), 5,74 (1H, m), 7,82 (1H, t), 7,83 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 13,42 (1H, s)	443	2
66*	1,53 (3H, d), 5,73 (1H, m), 7,81 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,66 (1H, s), 16,07 (1H, s a)	466	2
67*	1,53 (3H, d), 5,72 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,59 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 11,5 (1H, s a)	464	2
68	1,50 (3H, d), 2,29 (3H, s), 5,48 (1H, m), 7,45 (1H, d), 8,09-8,01 (3H, m), 8,24 (1H, dd), 8,49 (1H, m), 9,61 (1H, s)	389	2
69	1,48 (3H, d), 3,96 (3H, s), 5,35 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,50 (1H, m), 9,53 (1H, s)	405	2
70*	1,53 (3H, d), 5,70 (1H, m), 6,62 (1H, s), 7,48 (1H, t), 7,57 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 8,36-8,39 (2H, m), 8,49 (1H, dd), 11,47 (1H, s)	464	2
71*	(CDCl ₃) 1,65 (3H, d), 3,39 (3H, s), 4,92-5,02 (1H, m), 7,28 (1H, d), 7,72 (0,25H, t), 7,78 (0,25H, t), 7,98 (0,75H, t), 8,12 (0,75H, t), 8,44 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,52 (1H, s), 8,91 (1H, d), 9,79 (1H, s)	468	2
72	1,17 (3H, t), 1,52 (3H, d), 2,91 (2H, t), 3,09-3,18 (2H, m), 4,07 (2H, c), 5,72 (1H, m), 7,59-7,72 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,13-8,28 (1H, m), 8,38 (1H, d), 8,50 (1H, d), 12,58 (1H, s)	543	2
73	1,52 (3H, d), 2,72 (3H, s), 5,70-5,78 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 9,61 (1H, s)	457	2
74*	1,53 (3H, d), 5,68-5,80 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 12,10 (1H, s)	465	2
75*	1,51 (3H, d), 5,73 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,68 (1H, s), 9,64 (1H, m)	442	2
76*	1,53 (3H, d), 5,51 (2H, s a), 5,72 (1H, m), 7,62 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 11,73 (1H, s a)	480	2
77*	1,53 (3H, d), 5,67-5,76 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,69 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,14 (1H, d)	466	2
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 74]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
78*	1,51 (3H, d), 5,69 (1H, m), 6,55 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,72-7,75 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,49 (1H, dd), 11,47 (1H, s)	464	2
79*	1,53 (3H, d), 5,73 (1H, m), 7,81 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,28 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,49 (1H, dd), 8,98 (1H, m), 9,57 (1H, s)	460	2

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
80*	1,53 (3H, d), 5,70-5,79 (1H, m), 7,84 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,55 (1H, dd), 8,99 (1H, d), 9,01 (1H, s), 9,20 (1H, dd)	454	2
81*	1,64-1,79 (4H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 4,92 (2H, s), 7,09 (1H, d), 7,28 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,62 (1H, s a), 7,65 (1H, d), 7,94-7,99 (2H, m), 8,40 (1H, d), 8,45 (1H, dd)	477	2
82*	1,50 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,30 (3H, s), 5,43-5,49 (1H, m), 7,08-7,09 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,43-7,45 (1H, m), 7,56-7,57 (1H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 7,91-7,93 (1H, m), 8,06-8,09 (2H, m), 11,52 (1H, s)	388	2
83*	1,51 (3H, d, J = 6,3 Hz), 5,55-5,61 (1H, m), 7,08-7,09 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,57-7,68 (3H, m), 7,92-7,94 (1H, m), 8,22-8,25 (1H, m), 8,42-8,43 (1H, m), 11,54 (1H, s)	453	2
84*	1,52 (3H, d, J = 4,7 Hz), 5,68-5,75 (1H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,79-7,81 (1H, m), 8,08-8,49 (4H, m), 11,93 (1H, s)	442	2
85*	1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,28 (3H, s), 4,18 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,09 (2H, s), 7,08-7,35 (4H, m), 7,53-7,63 (3H, m), 7,93-8,07 (3H, m)	399	2
86*	1,34 (6H, m, J = 2,1 Hz), 2,25 (3H, s), 4,75-4,81 (1H, m), 4,91 (2H, s), 7,092-7,093 (1H, m), 7,21-7,35 (3H, m), 7,53-7,63 (3H, m), 7,93-8,05 (3H, m)	391	2
87	1,52 (3H, d), 5,60-5,72 (1H, m), 7,19 (1H, t), 7,71 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 8,24 (1H, dd), 8,33-8,36 (1H, m), 8,41 (1H, dd), 8,50-8,52 (1H, m), 9,49 (1H, s)	425	2
88*	1,52 (3H, d), 3,79 (2H, s), 5,67-5,78 (1H, m), 7,05 (1H, d), 7,42 (1H, t), 7,72 (1H, md), 7,80 (1H, d), 8,37-8,40 (1H, m), 8,50 (1H, dd), 10,65 (1H, s)	456	2
89*	1,52 (3H, d), 5,67-5,78 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,36 (1H, d), 8,48 (1H, dd)	482	2
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 75]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
90*	1,52 (3H, d), 5,68-5,78 (1H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,79 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 12,00 (1H, s a)	482	2
91*	0,94 (6H, d), 1,96-2,06 (1H, m), 2,76 (2H, d), 4,92 (2H, s), 7,10 (1H, dd), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,63 (1H, s a), 7,65 (1H, md), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,41-8,46 (2H, m)	465	2
92*	1,53 (3H, d), 5,64-5,79 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 11,53 (1H, s a)	442	2
93*	1,53 (3H, d), 5,57-5,63 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,45-8,46 (2H, m), 12,14 (1H, s)	453	2
94*	1,53 (3H, d), 5,57-5,63 (1H, m), 7,03 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,46 (1H, d), 12,12 (1H, s)	409	2
95*	1,50 (3H, d), 2,30 (3H, s), 5,45-5,51 (1H, m), 7,03 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 8,09-8,11 (2H, dd), 8,45 (1H, d), 12,12 (1H, s)	389	2
96*	1,56 (3H, d), 5,71-5,78 (1H, m), 7,06 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,56 (1H, dd), 8,69 (1H, d), 12,16 (1H, s)	398	2
97*	1,53 (3H, d), 5,71-5,77 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 12,19 (1H, s)	No encontrada	2
98	1,52 (3H, d), 2,58 (2H, dd), 2,97 (2H, dd), 5,00 (1H, d), 5,11 (1H, d), 5,67-5,78 (1H, m), 5,83-5,98 (1H, m), 7,61 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,90 (1H, t), 8,19 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,50 (1H, dd), 12,55 (1H, d)	497	2

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
99*	1,57 (3H, d), 5,58 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,29 (1H, t), 7,58 (1H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,93 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,29 (1H, d).	408	2
100*	1,56 (3H, d), 5,72 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,30 (1H, t), 7,58 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,53 (1H, dd), 8,64 (1H, d).	421	2
101*	0,90 (6H, d), 2,12 (1H, m), 3,82 (2H, d), 6,89 (1H, dd), 7,07 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,59 (1H, dd), 7,67-7,70 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 11,56 (1H, s)	335	2
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 76]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
102*	0,90 (6H, d), 2,09-2,15 (1H, m), 3,82 (2H, d), 4,91 (2H, s), 6,90 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,29 (1H, a), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,62 (1H, a), 7,65 (1H, d), 7,95 (2H, dd)	414	2
103	4,82 (1H, d), 5,08 (2H, d), 5,22 (1H, t), 7,64 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,46-8,50 (2H, m), 8,53 (1H, dd), 9,33 (1H, s)	405	4
104	1,35 (6H, d), 4,98 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,32 (1H, s)	389	4
105	1,70 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,04-2,16 (2H, m), 2,45-2,59 (2H, m), 5,03 (1H, m), 7,40 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 8,35 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 9,16 (1H, s)	401	4
106	4,87-4,92 (2H, m), 5,34 (1H, dd), 5,46 (1H, dd), 6,02-6,12 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,21, (1H, dd), 8,36 (1H, d), 8,44-8,49 (2H, m), 9,48 (1H, s)	387	4
107	5,16 (2H, c), 7,69 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 9,49 (1H, s)	429	4
108	5,45 (2H, s), 7,36-7,51 (5H, m), 7,66 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,37 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,49 (1H, d), 9,42 (1H, s)	437	4
109	7,32 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,27-8,33 (2H, m), 8,45 (1H, d), 11,90 (1H, s)	347	4
110	4,68 (2H, td), 6,64 (1H, tt), 7,65 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,38 (1H, d), 8,47-8,52 (2H, m), 9,45 (1H, s)	411	4
111	1,39 (3H, d), 4,29 (1H, c), 7,94 (1H, d), 8,15 (1H, dd), 8,43-8,47 (3H, m), 8,51-8,55 (1H, m), 8,58-8,62 (1H, m), 9,09 (1H, s a), 9,71 (1H, s)	418	4
112	7,32 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,79 (1H, ddd), 8,04 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,47 (1H, dd), 8,52 (2H, s a), 8,58 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 9,54 (1H, s)	424	4
113	0,96 (3H, t), 1,32 (3H, d), 1,67-1,76 (2H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 8,49 (1H, m), 9,38 (1H, s)	403	4
114	1,81 (3H, s), 4,80 (2H, s), 5,04 (1H, s), 5,13 (1H, s), 7,56 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,37 (1H, d), 8,44-8,48 (2H, m), 9,27 (1H, s)	401	4
115	1,46 (3H, t), 5,23-5,26 (1H, m), 5,33-5,40 (2H, m), 5,95 (1H, cd), 7,56 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,35 (1H, d), 8,42 (1H, dd), 8,47 (1H, s), 9,29 (1H, s)	401	4
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 77]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
116	1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 4,89 (2H, d), 5,48-5,49 (1H, m), 7,57 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,45 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 9,44 (1H, s)	415	4

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
117	3,02-4,13 (BH, m), 7,73 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,44 (1H, dd), 8,49 (1H, m), 9,38 (1H, s)	414	4
118	1,00 (3H, t), 1,35 (3H, d), 1,59-1,78 (2H, m), 3,72-3,85 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,51 (1H, s), 9,48 (1H, s)	419	4
119	1,53 (3H, d), 5,70-5,80 (1H, m), 7,83 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,49-8,54 (2H, m), 9,50 (1H, s). [α]D ₂₅ = +10,2 (c = 0,20, MeOH)	443	4
120	1,53 (3H, d), 5,70-5,79 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,49-8,54 (2H, m), 9,35 (1H, s). [α]D ₂₃ = -9,61 (c = 0,21 MeOH)	443	4
121	7,18 (1H, d), 7,23-7,27 (2H, m), 7,35 (1H, t), 7,51-7,58 (2H, m), 7,98 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 8,42-8,53 (3H, m), 9,26 (1H, s)	423	4
122	4,98 (2H, t), 6,59 (1H, tt), 7,71 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,52 (1H, d), 9,33 (1H, s)	461	4
123	4,65-4,95 (4H, m), 5,30-5,52 (1H, m), 7,75 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,38 (1H, d), 8,47 (1H, dd), 8,51 (1H, s), 9,48 (1H, s)	425	4
124	1,59 (3H, d), 5,04 (1H, d), 5,10 (1H, d), 5,84 (1H, c), 6,51 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,42-8,50 (3H, m), 9,35 (1H, s)	413	5
125*	1,06-1,96 (10H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,30 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,5-7,62 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,3 5 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 2,1; 8,8 Hz), 11,53 (H, s a)	466, 450, 428	5
126*	4,91 (2H, s), 7,09 (1H, dd), 7,19 (1H, d), 7,22-7,27 (2H, m), 7,28 (1H, s a), 7,32-7,38 (2H, m), 7,51-7,57 (3H, m), 7,61 (1H, s a), 7,64 (1H, md), 7,96 (1H, dd), 8,45 (	501	5
127*	1,53 (3H, d), 4,92 (2H, s), 5,65-5,79 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,28 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,62 (1H, s a), 7,64 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,52 (1H, dd)	521	5
128*	4,91 (2H, s), 5,08 (2H, c), 7,09 (1H, d), 7,28 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,61 (1H, s a), 7,64 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,31 (1H, d)	473	5
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 78]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
129*	1,53 (3H, d), 5,71-5,77 (1H, m), 7,03 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,82-7,86 (2H, m), 8,43 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,55 (1H, dd), 12,15 (1H, s)	No encontrada	5
130*	5,13-5,20 (2H, dd), 7,04 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 12,15 (1H, s)	429	5
131*	4,69 (2H, ddd), 6,33-6,62 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 8,53 (1H, dd), 12,14 (1H, s)	409	5
132*	7,03 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,24-7,27 (2H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,52-7,57 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,47 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 12,14 (1H, s)	421	5
133*	4,92 (2H, s), 5,28 (2H, dd), 7,11 (1H, d), 7,29 (1H, a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,63-7,68 (3H, m), 7,96 (1H, d), 8,56 (1H, dd), 8,66 (1H, d)	440	5
134*	1,64-2,16 (6H, m), 4,91 (2H, s), 5,26 (1H, a), 5,90 (1H, d), 6,04-6,08 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,28 (1H, a), 7,34 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,62-7,68 (3H, m), 7,96 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,44 (1H, dd)	481	5
135*	4,91 (2H, s), 5,07 (2H, c), 7,09 (1H, dd), 7,28 (1H, s a), 7,34 (1H, dd), 7,52 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,62-7,65 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 8,27 (1H, dd), 8,44 (1H, d)	495	5

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
136*	1,57 (3H, d, J = 6-5 Hz), 6,01-6,10 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,55 (1H, s a)	411, 409	5
137*	4,92 (2H, s), 5,24 (2H, c), 7,10 (1H, md), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,62 (1H, s a), 7,65 (1H, md), 7,96 (1H, md), 8,75 (1H, d), 9,02 (1H, d)	474	6
138*	4,82 (2H, ddd), 4,92 (2H, s), 6,50 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 7,29 (1H, a), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,63-7,65 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 8,71 (1H, d), 9,01 (1H, d)	456	5
139*	5,15 (2H, c, J = 8,6 Hz), 7,09 (1H, s a), 7,30 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, s a), 7,66-7,69 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,41 (1H, s a), 8,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 11,54 (1H, s a)	450, 428, 426	6
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 79]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
140*	4,67 (2H, td, J = 3,4,14,5 Hz), 6,47 (1H, tt, J = 3,3; 54,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, s a), 7,57-7,69 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 2,0; 8,7 Hz), 11,54 (1H, s a)	432, 410	6
141*	4,67-4,94 (4H, m), 5,32-5,49 (1H, m), 7,09 (1H, s a), 7,30 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,39 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,54 (1H, s a)	446, 424	6
142*	4,47-4,93 (4H, m), 5,36-5,49 (1H, m), 7,03 (1H, dd), 7,74-7,77 (2H, m), 7,85 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,50 (1H, dd), 12,13 (1H, s)	423	6
143*	4,72-4,84 (2H, m), 4,85-4,96 (2H, m), 4,92 (2H, s), 5,75-5,97 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,61-7,67 (2H, m), 7,96 (1H, d), 8,69 (1H, d), 8,98 (1H, d)	470	7
144	1,94-2,00 (4H, m), 3,45-3,54 (4H, m), 7,17 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,15 (2H, dd), 8,32 (1H, d), 8,44 (1H, s a), 9,18 (1H, s)	400	7
145	1,53 (3H, d), 2,15 (3H, s), 3,07 (2H, t), 3,43 (2H, t), 5,74 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,39-8,44 (2H, m), 8,52 (1H, dd)	517	7
146*	2,32 (3H, s), 4,91 (2H, s), 4,96 (2H, c), 7,09 (1H, dd), 7,29 (1H, s a), 7,32-7,37 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,60-7,65 (2H, m), 7,95 (1H, dd), 8,09-8,13 (2H, m)	453	7
147*	1,50 (3H, d), 2,30 (3H, s), 4,91 (2H, s), 5,42-5,52 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 7,29 (1H, s a), 7,34 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,60-7,65 (2H, m), 7,95 (1H, dd), 8,06-8,11 (2H, m)	467	7
148*	2,23-2,30 (2H, m), 3,24 (2H, t), 3,62-3,67 (2H, m), 4,91 (2H, s), 5,80-5,93 (2H, m), 7,09 (1H, dd), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,60-7,66 (2H, m), 7,69 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,38-8,43 (2H, m)	490	7
149*	1,51 (3H, d), 2,30 (3H, s), 5,38-5,52 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,05-8,11 (2H, m), 11,49 (1H, s a)	410	11
150*	1,40 (6H, d), 4,91 (2H, s), 5,43-5,50 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,28 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,61 (1H, s a), 7,64 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,98 (1H, d)	434	8
*Ejemplos de referencia			

ES 2 453 372 T3

[Tabla 80]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
151*	1,52 (3H, d), 3,89 (3H, s), 5,72 (1H, m), 7,06 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,51 (1H, dd)	456	11
152*	1,51 (3H, d), 2,77 (3H, s), 3,27 (2H, t), 3,39 (2H, t), 5,67-5,75 (1H, m), 6,70 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,35, (1H, d), 8,47 (1H, dd)	458	11
153*	1,53 (3H, d), 3,70 (3H, s), 5,28 (2H, s), 5,67-5,78 (1H, m), 7,13 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,52 (1H, dd)	514	11
154	1,24 (3H, t), 1,53 (3H, d), 4,20 (2H, c), 5,35 (2H, s), 5,73 (1H, m), 7,76-7,83 (2H, m), 8,02 (1H, dd), 8,37 (1H, s), 8,38-8,42 (2H, m), 8,51 (1H, m)	529	11
155	1,54 (3H, d), 5,31 (2H, s), 5,70-5,81 (1H, m), 7,61 (1H, s a), 7,78 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 8,04 (1H, s a), 8,12 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,65 (1H, dd), 9,58 (1H, s)	522	12
156	1,52 (3H, d), 5,19 (2H, s), 5,65-5,72 (1H, m), 6,96 (1H, s a), 7,36-7,43 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,30 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, dd)	522	11
157*	4,92 (2H, s), 5,21-5,19 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,63-7,70 (3H, m), 7,97 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 2,0; 8,8 Hz)	507, 485	12
158*	4,66-4,92 (4H, m), 4,32 (2H, s), 5,32-5,48 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,54-7,56 (1H, m), 7,62 (1H, s a), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 2,1; 8,8 Hz)	503, 481	12
159*	1,26 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,87-3,99 (1H, m), 4,91 (2H, s), 5,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,33 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,18-8,21 (2H, m)	466, 444	12
160*	4,67 (2H, td, J = 3,3; 14,5 Hz), 4,92 (2H, s), 6,47 (1H, tt, J = 3,3; 54,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,62-7,66 (3H, m), 7,99 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 1,9; 8,8 Hz)	489, 467	12
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 81]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
161*	1,50 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,30 (3H, s), 4,91 (2H, s), 5,43-5,49 (1H, m), 7,09-8,09 (10H, m)	445	12
162*	1,32-1,96 (10H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 4,91 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,58-7,65 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,4 2 (1H, dd, J = 2,2; 8,8 Hz)	507, 483	12
163*	1,56 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,91 (2H, s), 5,69-5,70 (1H, m), 7,10-7,11 (1H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 7,94-7,96 (1H, m), 8,51-8,54 (1H, m), 8,642-8,647 (1H, m)	456	12
164*	1,53 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,91 (2H, s), 5,56-5,62 (1H, m), 7,08-7,10 (1H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,54-7,69 (4H, m), 7,94-7,96 (1H, m), 8,19-8,22 (1H, m), 8,29-8,30 (1H, m)	465	12
165*	3,70 (3H, s), 4,63,95 (4H, m), 5,28 (2H, s), 5,30-5,49 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,69-7,78 (2H, m), 7,97 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,48 (1H, dd)	518	12
166*	1,53 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,91 (1H, s), 5,55-5,62 (1H, m), 7,08-7,10 (1H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,54-7,65 (4H, m), 7,94-7,96 (1H, m), 8,23-8,25 (1H, m), 8,42-8,43 (1H, m)	509	12
167*	1,53 (3H, d), 5,67 (2H, s), 5,70-5,77 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	479	12

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
168*	1,50 (3H, d), 2,30 (3H, s), 3,69 (3H, s), 5,27 (2H, s), 5,42-5,53 (1H, m), 7,13 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,06-8,11 (2H, m)	482	12
169*	1,53 (3H, d), 2,63 (3H, d), 4,93 (2H, s), 5,70-5,76 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,09-8,20 (1H, m), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	535	12
170*	1,53 (3H, d), 3,70 (3H, s), 5,28 (2H, s), 5,70-5,76 (1H, m), 7,13 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	536	12
171*	1,53 (3H, d), 5,00 (2H, s), 5,67-5,80 (1H, m), 7,04 (1H, d), 7,24 (1H, a), 7,68 (1H, a), 7,77 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,55 (1H, m)	500	12
172*	1,53 (3H, d), 2,87 (3H, s), 3,14 (3H, s), 5,27 (2H, s), 5,68-5,76 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,52 (1H, dd)	527	12
*Ejemplos de referencia			

[Tabla 82]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
173*	1,57 (3H, d, J = 6,5 Hz), 4,92 (2H, s), 6,01-6,12 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,63 (1H, s a), 7,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,1 Hz)	417, 415, 395, 393	13
174*	1,57 (3H, d, J = 6,5 Hz), 4,92 (2H, s), 6,01-6,12 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,63 (1H, s a), 7,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2, Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,0 Hz)	490, 488	12
175*	1,18 (3H, t), 1,52 (3H, d), 2,61 (2H, t), 3,30 (2H, t), 3,40-3,50 (4H, m), 4,08 (2H, c), 5,65-5,77 (1H, m), 6,72 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,47 (1H, dd)	No encontrada	13
176*	1,20 (3H, t), 1,52 (3H, d), 3,34 (2H, t), 3,60 (2H, t), 4,08-4,19 (4H, m), 5,67-5,80 (1H, m), 6,66 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,47 (1H, dd)	552	13
177*	1,52 (3H, d), 1,78-1,87 (2H, m), 2,42 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,31 (2H, t), 3,45 (2H, t), 3,59 (3H, s), 5,56-5,75 (1H, m), 6,68 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,47 (1H, dd)	566	13
178*	1,52 (3H, d), 2,83 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,34 (2H, t), 3,58 (2H, t), 4,11 (2H, s), 5,65-5,76 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,48 (1H, dd)	551	13
179*	1,52 (3H, d), 3,32 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,74 (2H, s), 5,69-5,78 (1H, m), 6,62 (1H, d), 7,14 (1H, s a), 7,20 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,48 (1H, s a), 7,79 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,47 (1H, dd)	523	13
180*	1,53 (3H, d), 5,00 (2H, s), 5,67-5,80 (1H, m), 7,04 (1H, d), 7,24 (1H, a), 7,68 (1H, a), 7,77 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,43 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,55 (1H, m)	500	15
181*	1,53 (3H, d), 4,92 (2H, s), 5,65-5,80 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,29 (1H, s a), 7,35 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,61 (1H, s a), 7,64 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,52 (1H, dd)	497	13
182*	1,53 (3H, d), 3,47 (3H, s), 4,83 (2H, d), 5,70-5,77 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,61 (1H, d)	536	15

ES 2 453 372 T3

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 83]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
183*	1,52 (3H, d), 3,34 (2H, d), 3,60 (2H, d), 3,65 (3H, s), 4,14 (2H, s), 5,69-5,80 (1H, m), 6,66 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,47 (1H, dd)	516	16
184*	1,53 (3H, d), 2,72 (3H, s), 5,70-5,79 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,81 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,61 (1H, d)	442 (MAc+2 H)+	15
185*	1,52 (3H, d), 3,06 (3H, s), 3,50 (2H, t), 4,07 (2H, t), 5,67-5,80 (1H, m), 7,42-7,55 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,49 (1H, dd)	544	19
186*	1,43 (9H, s), 1,53 (3H, d), 3,29-3,66 (8H, m), 5,32 (2H, s), 5,66-5,78 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	No encontrada	19
187*	1,39 (9H, s), 1,53 (3H, d), 2,93-3,18 (4H, m), 4,92 (2H, s), 5,65-5,78 (1H, m), 6,85 (1H, t), 7,10 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,25 (1H, t), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	664	19
188*	1,53 (3H, d), 3,44-3,48 (2H, m), 3,58-3,63 (4H, m), 3,68-3,72 (2H, m), 5,31 (2H, s), 5,70-5,76 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	569	19
189*	1,53 (3H, d), 3,63 (3H, s), 3,92 (2H, d), 5,03 (2H, s), 5,70-5,74 (1H, m), 7,10-7,11 (1H, m), 7,36 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd), 8,65 (1H, t)	593	19
190*	1,53 (3H, d), 3,38 (2H, t), 3,50 (2H, td), 3,60 (2H, t), 3,70 (2H, td), 4,69 (1H, t), 5,16 (1H, t), 5,35 (2H, s), 5,69-5,76 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	609	19
191*	1,53 (3H, d), 2,98-3,05 (1H, m), 3,25-3,38 (3H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 4,55 (1H, t), 4,83 (1H, d), 4,97 (2H, s), 5,70-5,77 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,17-8,22 (1H, m), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	595	30
192*	3,13-3,22 (2H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 4,64-4,96 (5H, m), 4,94 (2H, s), 5,31-5,50 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,25 (1H, t), 8,38 (1H, d), 8,48 (1H, dd)	547	30
* Ejemplos de referencia			

[Tabla 84]

Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
193*	1,50 (3H, d), 2,30 (3H, s), 3,19 (2H, td), 3,44 (2H, td), 4,74 (1H, t), 4,94 (2H, s), 5,38-5,54 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,05-8,12 (2H, m), 8,25 (1H, t)	511	30
194*	1,53 (3H, d), 3,18 (2H, td), 3,42-3,46 (2H, m), 4,72-4,76 (1H, m), 4,95 (2H, s), 5,70-5,76 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,26 (1H, t), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd)	541	30
195*	1,17 (3H, t), 1,53 (3H, d), 3,64-3,69 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 4,09 (2H, c), 4,35-4,39 (1H, m), 5,05-5,06 (2H, m), 5,17 (1H, t), 5,70-5,76 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,53 (1H, dd), 8,69 (1H, d)	637	30

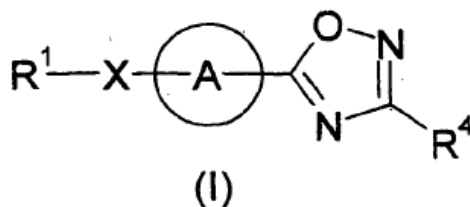
Ej.	Datos	EM	Ej. ref.
196*	1,36 (6H, d), 3,18 (2H, td), 3,44 (2H, td), 4,72 (1H, t), 4,94 (2H, s), 4,94-5,01 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,23 (1H, t), 8,35 (1H, d), 8,44 (1H, dd)	511	30
197*	3,18 (2H, td), 3,44 (2H, td), 4,68-4,73 (2H, m), 4,76-4,85 (2H, m), 4,88-4,92 (1H, m), 4,94 (2H, s), 5,21-5,35 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,18 (1H, dd), 8,23 (1H, t), 8,27 (1H, d)	513	30
198*	1,53 (3H, d), 2,82-2,96 (2H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,66-5,80 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,01 (2H, s a), 8,42 (1H, d), 8,52 (1H, dd), 8,54 (1H, t)	542	31
* Ejemplos de referencia			

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de la presente invención es útil como medicamento y, en particular, para la prevención y/o el tratamiento del rechazo en el trasplante de un órgano, médula ósea o tejido, una enfermedad autoinmune, o similares, ya que tiene actividad agonista hacia S1P₁.

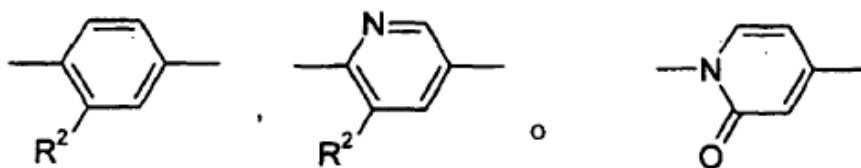
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde los símbolos tienen los siguientes significados; el anillo A es:

[Fórmula química 6]



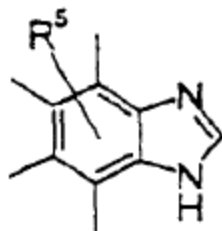
X es un enlace simple, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^3-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, o $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

R^1 es halógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalqueno (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), o alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6), cada uno de los cuales puede contener halógeno, $-\text{CONH}_2$, arilo o cicloalquilo (C_3-C_8), como sustituyente;

R^2 es $-\text{CN}$, $-\text{O}$ -alquilo (C_1-C_6), $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, halógeno o alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con halógeno o $-\text{OH}$;

R^3 es $-\text{H}$, donde R^3 puede formar morfolino, 1-pirrolidinilo o 3,4-deshidropiperidin-1-ilo, junto con R^1 y nitrógeno, donde, cuando $-\text{X}-$ es un enlace simple, R^1 y R^2 pueden formar en combinación un anillo de 5 miembros y contener además alquilo (C_1-C_6) como sustituyente;

R^4 es



donde uno cualquiera de los enlaces del anillo R^4 está unido al anillo de oxadiazol,

R^5 es $-\text{H}$; R^0 -alquilo (C_1-C_6), R^0 -alquil (C_1-C_6)- $\text{O}-$, R^0 -alquil (C_1-C_6)- $\text{C}(=\text{O})-$, R^0 -alquil (C_1-C_6)- $\text{S}(=\text{O})_2-$, R^0 - O -alquilo (C_1-C_6), R^0 - $\text{C}(=\text{O})$ -alquilo (C_1-C_6), R^0 - $\text{S}(=\text{O})_2$ -alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{OR}^X$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^X$, halógeno, $=\text{O}$, $-\text{NR}^X\text{R}^Y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$;

donde R^0 es $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, $-\text{NHR}^X$, $-\text{SR}^X$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^X$ y $-\text{OR}^X$;

R^X y R^Y pueden ser iguales o diferentes entre sí, y son $-\text{H}$, o alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ que puede estar protegido con un grupo protector o heteroarilo, donde R^X puede formar heterocicloalquilo (C_3-C_8), junto con R^Y o nitrógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

X es $-\text{O}-$;

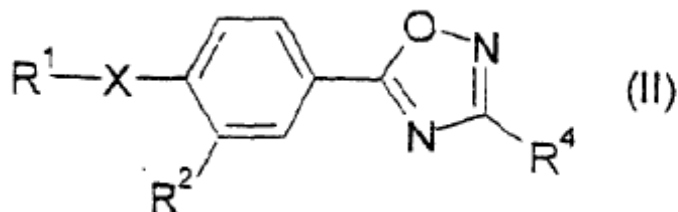
R^1 es alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con F; R^2 es halógeno, $-\text{CN}$ o alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con halógeno;

R^5 es $-\text{H}$, alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$;

R^X es $-\text{H}$; alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{OH}$;

R^Y es $-\text{H}$; alquilo (C_1-C_6) que puede estar sustituido con $-\text{OH}$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es alquilo (C₁-C₆) que puede contener halógeno como sustituyente.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es -CN, halógeno, o alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido con halógeno o -OH.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R³ es -H o alquilo (C₁-C₆) que puede estar sustituido con al menos un -C(=O)NRˣRʸ.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un enlace simple, -CH₂- o -O-.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado de entre los siguientes:

- clorhidrato de 5-(5-{3-(trifluorometil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol;
- clorhidrato de 5-(5-{3-(trifluorometil)-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol;
- clorhidrato de 6-{5-[3-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-benzimidazol;
- clorhidrato de 5-{5-[4-fenoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-benzimidazol;
- 2-(4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- clorhidrato de 4-{5-[3-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina;
- clorhidrato de 6-{5-[3-(difluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-benzimidazol;
- 2-(4-{5-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- 2-(4-{5-[4-ciclopentil-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- 2-[4-{5-[3-(trifluorometil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- 2-[4-{5-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- 2-(4-{5-[3-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-[4-(5-{3-(trifluorometil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-[4-(5-{5-cloro-6-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]piridina-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-[4-(5-{5-cloro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-[4-(5-{3-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- 2-[4-(5-{3-metil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]acetamida;
- 2-(4-{5-[4-isopropil-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida;
- 2-[4-(5-[3-cloro-4-isopropoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]acetamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-[4-(5-{3-metil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]acetamida;
- N-(2-hidroxietil)-2-(4-{5-[4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1H-indol-1-il)acetamida; y
- 2-[4-(5-{3-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es clorhidrato de 5-(5-{3-(trifluorometil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es clorhidrato de 5-(5-{3-(trifluorometil)-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como principio activo.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que es agonista de S1P₁.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del rechazo en el transplante de órgano/médula ósea/tejido en seres humanos o animales, o la enfermedad del injerto frente al huésped, artritis reumática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico, encefalomeningitis, miastenia gravis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, diabetes, asma, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperusión, cáncer o leucemia.
14. Un agente que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como principio activo.
15. El agente de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende además un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del rechazo de transplante de órgano/tejido en seres humanos o animales, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple, reumatismo, psoriasis, asma, atopía, enfermedad de Alzheimer, tumor o leucemia.
17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del rechazo en el transplante de órgano/médula ósea/tejido en seres humanos o animales, enfermedad del injerto frente al huésped, artritis reumática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico, encefalomeningitis, miastenia gravis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, diabetes, asma, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperusión, cáncer o leucemia.