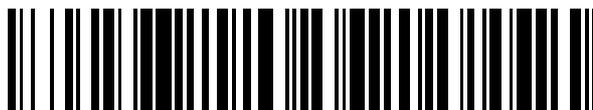


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 522**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2011** **E 11716595 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 2569312**

54 Título: **Heterocicliibencilpirazoles sustituidos y uso de los mismos**

30 Prioridad:

08.05.2010 EP 10004855

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

23.05.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HÄRTER, MICHAEL;
BECK, HARTMUT;
GRESCHAT-SCHADE, SUSANNE;
ELLINGHAUS, PETER;
UNTERSCHMANN, KERSTIN y
SCHUHMACHER, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 462 522 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

Heterocicliilbencilpirazoles sustituidos y uso de los mismos

La presente solicitud se refiere a derivados de 1-[3-(heterocicliil)bencil]-1*H*-pirazol sustituidos novedosos, a procedimientos para su preparación, a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades hiperproliferativas y angiogénicas, así como tales enfermedades que se originan de la adaptación metabólica de estados hipóxicos. Tales tratamientos pueden llevarse a cabo en forma de monoterapia o también en combinación con otros medicamentos o medidas terapéuticas adicionales.

Los cánceres son la consecuencia de un crecimiento celular incontrolado de una amplia diversidad de diferentes tejidos. En muchos casos las células nuevas penetran en el tejido existente (crecimiento invasivo) o sufren metástasis en órganos lejanos. Los cánceres tienen lugar en una amplia diversidad de diferentes órganos y a menudo progresan de un modo específico hacia los tejidos. El término "cáncer" como término genérico describe, por tanto, un amplio grupo de enfermedades definidas de diversos órganos, tejidos y tipos celulares.

En el año 2002, se diagnosticaron tumores de mama, intestino, ovarios, pulmón o próstata a 4,4 millones de personas en todo el mundo. En el mismo año, se asumieron aproximadamente 2,5 millones de muertes como consecuencia de estas enfermedades (Informe Globocan 2002). Solo en los Estados Unidos, en el año 2005, se predijeron más de 1,25 millones de nuevos casos y más de 500 000 muertes provocadas por cáncer. La mayor parte de estos nuevos casos se refiere a cánceres de intestino (~100 000), de pulmón (~170 000), de mama (~210 000) y de próstata (~230 000). Se espera un aumento adicional de cánceres de aproximadamente el 15 % en los próximos 10 años (American Cancer Society (Sociedad Estadounidense del Cáncer), Cancer Facts and Figures 2005).

Algunos tumores en estados tempranos se pueden eliminar dado el caso mediante medidas quirúrgicas y de radioterapia. Los tumores metastatizados se pueden tratar generalmente sólo paliativamente mediante quimioterapia. El objetivo en ese caso es lograr una combinación óptima entre una mejora de la calidad de vida y la prolongación de la vida.

Las quimioterapias frecuentemente se componen de combinaciones de medicamentos citotóxicos. La mayor parte de estas sustancias tienen como mecanismo de acción una unión a tubulina o son compuestos que interactúan con la formación y procesamiento de ácidos nucleicos. Desde hace poco éstos incluyen también inhibidores enzimáticos que interfieren con la modificación epigenética del ADN o con la progresión del ciclo celular (por ejemplo inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de aurora quinasa). Debido a que tales terapias son tóxicas, recientemente ha habido un creciente interés en terapias dirigidas en las que se bloquean procesos particulares en la célula sin un nivel alto de estrés tóxico. Éstas incluyen en especial inhibidores de quinasa que inhiben la fosforilación de receptores y las moléculas de transmisión de señal. Un ejemplo de los mismos es imatinib, que se usa muy exitosamente para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML) y tumores estromales gastrointestinales (GIST). Otros ejemplos son sustancias que bloquean quinasa EGFR y HER2, tales como erlotinib, así como inhibidores de quinasa VEGFR, tales como sorafenib y sunitinib, que se usan en carcinomas de células renales, carcinomas de hígado y fases avanzadas de GIST.

Con un anticuerpo dirigido contra VEGF, ha sido posible prolongar la esperanza de vida de pacientes con carcinoma colorrectal. El bevacizumab inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos, lo que constituye un obstáculo para la expansión rápida de un tumor, ya que requiere la conexión al sistema vascular para un suministro y eliminación de funcionamiento en continuo.

Un estímulo de angiogénesis es la hipoxia, que tiene lugar una y otra vez con tumores sólidos, dado que el suministro de sangre es inadecuado debido al crecimiento no regulado. Si existe una carencia de oxígeno, las células cambian su metabolismo de fosforilación oxidativa a glucólisis, para estabilizar el nivel de ATP en la célula. Este proceso está controlado por un factor de transcripción que se regula al alza dependiendo del contenido de oxígeno de la célula. Este factor de transcripción, llamado "factor inducido por hipoxia" (HIF) se elimina normalmente después de la traducción por degradación rápida y se evita que sea transportado dentro del núcleo de las células. Esto se lleva a cabo mediante la hidroxilación de dos unidades de prolina en el dominio degradable de oxígeno (ODD) y una unidad de asparagina en la vecindad del extremo C terminal mediante las enzimas proil deshidrogenasa y FIH ("factor de inhibición de HIF"). Después de la modificación de las unidades de prolina, el HIF se puede degradar por medio de la proteína Hippel-Lindau (parte de un complejo ubiquitina-E3-ligasa) por medio del aparato proteasoma (Maxwell, Wiesener y col., 1999). En el caso de deficiencia de oxígeno la degradación no tiene lugar y la proteína se regula al alza y conduce a la transcripción de numerosas (más de 100) otras proteínas (Semenza und Wang, 1992; Wang und Semenza, 1995).

El factor de transcripción HIF está formado por la subunidad α regulada y por una subunidad β presente constitutivamente (ARNT, translocador nuclear de receptor de hidrocarburos de arilo). Existen tres diferentes

especies de la subunidad α , 1α , 2α y 3α , asumiéndose que la última es un supresor, en todo caso (Makino, Cao y col., 2001). Las subunidades de HIF son proteínas bHLH (hélice básica-bucle-hélice) que se dimerizan a través de sus dominios HLH y PAS (Per-Arnt-Sim), que inician su actividad transactivación (Jiang, Rue y col., 1996).

5 En las entidades tumorales más importantes, la sobreexpresión de la proteína HIF1 α está correlacionada con la densidad creciente de vasos sanguíneos y con una mayor expresión de VEGF (Hirota und Semenza, 2006). Al mismo tiempo, el metabolismo de glucosa se mueve hacia la glucólisis y el ciclo de Krebs se reduce en favor de la producción de unidades celulares. Esto también implica un cambio en el metabolismo de los lípidos. Tales cambios parecen garantizar la supervivencia de los tumores. Por otra parte, si se inhibe ahora la actividad de HIF, el desarrollo de tumores se podría suprimir consecuentemente. Esto se ha observado ya en diversos modelos experimentales (Chen, Zhao y col., 2003; Stoeltzing, McCarty y col., 2004; Li, Lin y col., 2005; Mizukami, Jo y col., 2005; Li, Shi y col., 2006). Por tanto, los inhibidores específicos del metabolismo controlado por HIF serían adecuados como agentes terapéuticos para tumores.

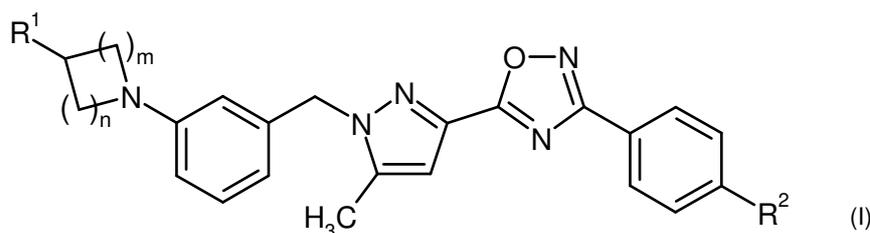
15 El documento WO 2004/089303-A2 describe pirazoles sustituidos con diarilo como moduladores de mGluR5 para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Los documentos WO 2010/072352-A1 y WO 2010/085584-A1 divulgan derivados de 3-fenil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol como agonistas de 1-fosfato de esfingosina para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios y vasculares.

20 Los documentos WO 2005/030121-A2 y WO 2007/065010-A2 describen la utilidad de derivados de pirazol particulares para la inhibición de la expresión de HIF y de genes regulados por HIF en células tumorales. El documento WO 2008/141731-A2 describe *N*-bencilpirazoles sustituidos con heteroarilo como inhibidores de la ruta de regulación de HIF para el tratamiento de cánceres. No obstante, se ha encontrado que muchos de estos compuestos no tienen una actividad inhibidora suficiente o si no, basándose en sus propiedades farmacocinéticas en modelos animales, se espera que tengan una semivida larga (> 48 h) en el organismo humano de tal modo que es probable una acumulación significativa de sustancia después de la administración repetida una vez al día.

25 Por tanto, un objetivo de la presente invención era descubrir y proporcionar compuestos novedosos que, en primer lugar actuaran como potentes inhibidores de la acción de transactivación del factor de transcripción HIF y, en segundo lugar, que tuvieran un perfil farmacocinético que permita la administración repetida una vez al día sin la aparición simultánea de una acumulación clínicamente relevante. Tales propiedades podrían conducir también, en general, a una ampliación de la utilidad clínica de estos inhibidores de HIF y, en especial, a facilitar la capacidad de combinación de los mismos con otros principios activos, por ejemplo productos quimioterápicos convencionales contra tumores.

30 Este objetivo se consigue por medio de los compuestos según la invención descritos más adelante. En términos estructurales, este grupo novedoso de derivados de *N*-bencilpirazol se caracteriza por un radical hidroalquilo sustituido con ciano en la posición 3 del grupo de cabeza bencilo que, sorprendentemente, conduce a un perfil mejorado de propiedades de los compuestos.

35 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

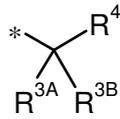
m representa 1 o 2,

n representa 1, 2 o 3,

40 R¹ representa hidroxilo o ciano,

y

R² representa trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfonilo, pentafluorosulfanilo o un grupo de la fórmula



en la que

* indica el sitio de unión al anillo fenilo,

R^{3A} y R^{3B} significan cada uno independientemente flúor o metilo

5 o

están unidos uno con otro y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, oxetano-3,3-diilo o tetrahidro-2H-piran-4,4-diilo, y

R⁴ significa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi,

10 así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

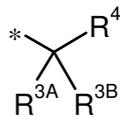
Son preferentes en el contexto de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

m y n representan cada uno independientemente 1 o 2,

R¹ representa hidroxilo o ciano,

y

15 R² representa trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo o un grupo de la fórmula



en la que

*indica el sitio de unión al anillo fenilo,

20 R^{3A} y R^{3B} significan ambos metilo o están unidos uno con otro y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, oxetano-3,3-diilo o tetrahidro-2H-piran-4,4-diilo, y

R⁴ significa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

Son especialmente preferentes en el contexto de la presente invención compuestos de la fórmula (I), en la que

25 m y n representan ambos 1 o 2,

R¹ representa hidroxilo o ciano,

y

R² representa trifluorometoxi o un grupo de la fórmula



30 en la que

* indica el sitio de unión al anillo fenilo,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

Una realización especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que

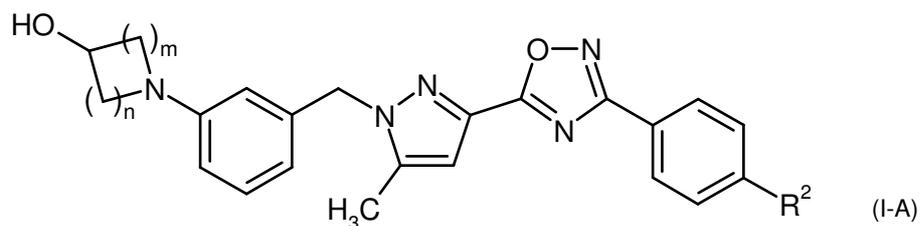
R¹ representa hidroxilo,

5 y

m, n y R² son cada uno como se han definido antes,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

Esta última realización mencionada corresponde a compuestos de la fórmula (I-A)



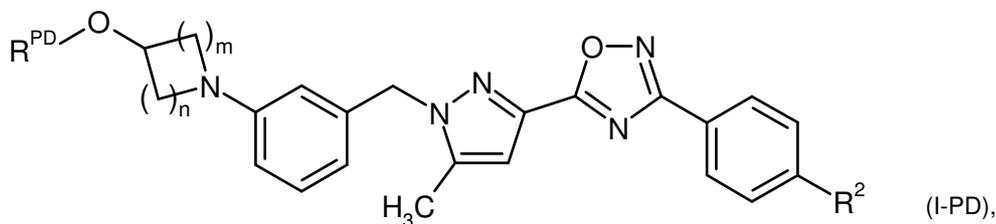
10 en la que m, n y R² son cada uno como se han definido antes,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a profármacos particulares de compuestos de la fórmula (I-A). En general, el término "profármacos" se refiere en el presente documento a derivados covalentes de los compuestos de la fórmula (I-A) que pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten cuando están presentes en el organismo, por ejemplo mediante una ruta metabólica o hidrolítica, en compuestos de la fórmula (I-A).

15

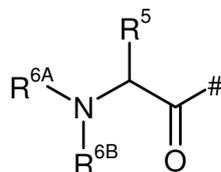
Otro objeto de la presente invención son por consiguiente compuestos de la fórmula (I-PD)



en la que m, n y R² son cada uno como se han definido antes,

20 y

R^{PD} representa un grupo profármaco de la fórmula



en la que

25 # indica el sitio de unión al átomo de oxígeno

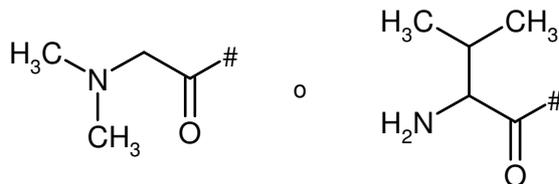
R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), y

R^{6A} y R^{6B} significan cada uno independientemente hidrógeno o metilo,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

Son preferentes en el contexto de la presente invención compuestos de la fórmula (I-PD) en la que

5 R^{PD} representa un grupo profármaco de la fórmula



en la que

indica el sitio de unión al átomo de oxígeno,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

10 Los compuestos de la fórmula (I-PD) son profármacos de los compuestos de la fórmula (I-A) con una buena solubilidad en medios acuosos u otros medios fisiológicamente compatibles; ofrecen además la posibilidad de formar sales con bases o ácidos apropiados, lo que puede conducir a un aumento adicional de la solubilidad. Los compuestos de la fórmula (I-PD) y las sales de los mismos son por tanto especialmente adecuados para formas de administración intravenosa o también para formulaciones sólidas con características de liberación modificadas. Esto
15 podría también abrir campos terapéuticos adicionales de uso de estos compuestos.

Los compuestos según la invención son, por tanto, los compuestos de las fórmulas (I), (I-A) y (I-PD) así como las sales, los solvatos o los solvatos de las sales de los mismos, los compuestos abarcados por las formulas (I), (I-A) y (I-PD) de las fórmulas que se especifican más adelante y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos, así como los compuestos abarcados por las fórmulas (I), (I-A) y (I-PD) que se especifican más adelante
20 como ejemplos de trabajo y las sales, los solvatos o los solvatos de las sales de los mismos, en la medida en la que los compuestos abarcados por las fórmulas (I), (I-A) y (I-PD) y que se especifican más adelante no sean ya sales, los solvatos y los solvatos de las sales.

Dependiendo de su estructura, los compuestos según la invención pueden estar presentes en formas estereoisoméricas diferentes, es decir, en forma de isómeros configuracionales o, si es apropiado, también en forma
25 de isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos esos en el caso de atropisómeros). Por tanto, la presente invención abarca los enantiómeros o diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos pueden aislarse de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida; para este propósito se usan preferentemente procedimientos de cromatografía, en especial cromatografía HPLC en una fase no quiral o quiral.

30 Si los compuestos según la invención se pueden producir en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención abarca también todas las variantes isotópicas de los compuestos según la invención. Una variante isotópica de un compuesto según la invención se sobreentiende en el presente documento que se refiere a un compuesto en el que al menos un átomo del compuesto de la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con diferente masa atómica a la masa atómica que normalmente se encuentra o predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto según la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I. Las variantes isotópicas particulares de un compuesto según la invención, especialmente aquellos en los que se han
35 incorporado uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución de principio activo en el organismo, debido a una facilidad para la preparación o detección comparativamente fáciles, especialmente los compuestos etiquetados con los isótopos ³H o ¹⁴C son adecuados para estos fines. Además, con la incorporación de isótopos, como por ejemplo de deuterio, se pueden obtener beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo en la medida de la semivida en el organismo o la reducción en la dosis activa requerida;
40 tales modificaciones de los compuestos según la invención pueden constituir también, dado el caso, una realización

5 preferente de la presente invención. Se pueden preparar variantes isotópicas de los compuestos según la invención mediante procedimientos generalmente habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos que se describen más adelante y los procedimientos de los que se informa en los ejemplos de trabajo, usando las modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida particulares del presente documento.

En el contexto de la presente invención, sales preferentes son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención. También están abarcadas las sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

10 Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención incluyen, en especial, sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

15 En el contexto de la invención, solvatos se refieren a las formas de los compuestos según la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en la que la coordinación es con agua. Los solvatos preferentes en el contexto de la presente invención son los hidratos.

20 En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se definen del siguiente modo:

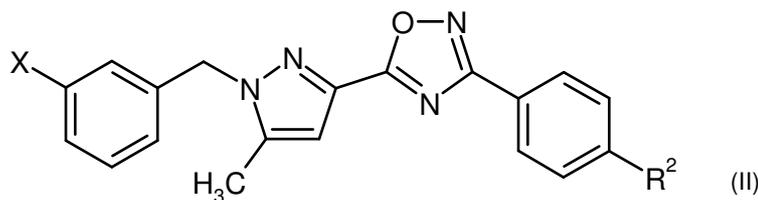
En el contexto de la invención, alquilo (C₁-C₄) representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplo y preferentemente se habían mencionado: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo.

25 En el contexto de la presente invención, todos los radicales que están presentes más de una vez se definen independientemente de los otros. Cuando los radicales de los compuestos según la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono- o polisustituidos, a no ser que se indique de otro modo. Se prefiere la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos. Especialmente preferente es la sustitución con un sustituyente.

30 Las definiciones de radicales individuales especificados en las combinaciones particulares o las combinaciones preferentes de radicales, independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificados, están también reemplazadas, tal como se desee, por definiciones de radicales de otras combinaciones.

Muy especialmente preferentes son combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque un compuesto de la fórmula (II)

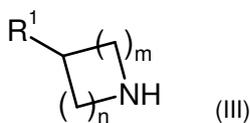


en la que R² es como se define antes

y

X representa bromo o yodo,

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y de una base, se acopla con un compuesto de la fórmula (III)



en la que m, n y R¹ son cada uno como se han definido antes,

y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se separan dado el caso en los enantiómeros y/o diastereoisómeros de los mismos y/o se convierten usando los (i) disolventes y/o (ii) ácidos apropiados en los solvatos, las sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.

- 5 Disolventes inertes adecuados para la reacción (II) + (III) → (I) son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil *terc*-butílico, 1,2-dimetoxietano, éter bis(2-metoxietílico), tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetil sulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. Es igualmente posible usar mezclas de estos
10 disolventes. Se prefiere el uso de 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o tolueno.

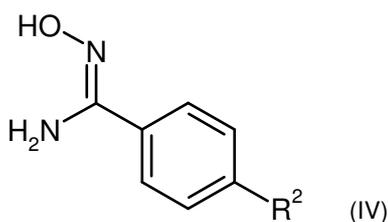
- La reacción de acoplamiento (II) + (III) → (I) se lleva a cabo con la ayuda de un catalizador de metal de transición. Especialmente adecuados para este propósito son catalizadores de paladio(0), por ejemplo, bis(dibencilidenacetona)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), dado el caso en combinación con ligandos de fosfina tales como 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos) o 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [véase, por ejemplo, J. Hassan *et al.*, *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)]. Se prefiere el uso de
15 tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) en combinación con 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos).

- El acoplamiento se lleva a cabo de forma general con adición de una base. Son especialmente adecuados para este propósito los carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, hirogenofosfatos o *terc*-butóxidos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico,
20 hidrogenocarbonato potásico, fosfato tripotásico, hidrogenocarbonato disódico, hidrogenocarbonato dipotásico, *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico. Se prefiere el uso de carbonato de cesio o *terc*-butóxido sódico.

- La reacción (II) + (III) → (I) se lleva a cabo en general a presión normal en un intervalo de temperatura de +50 °C a +200 °C, preferentemente a +100 °C a +150 °C. Sin embargo, también es posible llevarla a cabo a presión reducida o elevada (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). Puede ser de ayuda llevar a cabo la conversión con irradiación simultánea
25 con microondas.

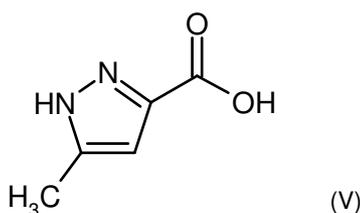
- En el caso de que el radical R¹ sea hidroxilo, puede ser ventajoso en la reacción de acoplamiento antes descrita (II) + (III) → (I) mantener de forma temporal este grupo hidroxilo protegido. Con este fin, se prefiere el uso de derivados de éter de sililo del compuesto (II), por ejemplo, los correspondientes éteres de trimetilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo o *terc*-butil(difenil)sililo, que se pueden obtener a partir de los compuestos (III) por procedimientos conocidos. Al finalizar el acoplamiento, estos grupos protectores se pueden retirar de nuevo por procedimientos habituales, por ejemplo, por tratamiento con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio.
30

Los compuestos de la fórmula (II) por sí mismos se pueden preparar condensando primero una *N'*-hidroxiamidina de la fórmula (IV)

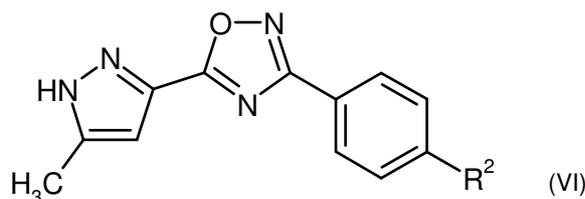


en la que R² es como se define antes

con un ácido pirazolcarboxílico de la fórmula (V)

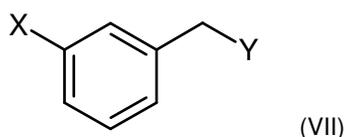


dando un derivado de 1,2,4-oxadiazol de la fórmula (VI)



en la que R² es como se define antes

y haciendo reaccionar a continuación el compuesto (VI) en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (VII)



5

en la que X es como se define antes

y

Y representa un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato.

10 La reacción de condensación (IV) + (V) → (VI) se lleva a cabo preferentemente con ayuda de una carbodiimida tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC), en combinación con 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt) como componente éster activo o con la ayuda de un derivado de fosgeno tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente aprótico bipolar de alto punto de ebullición, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

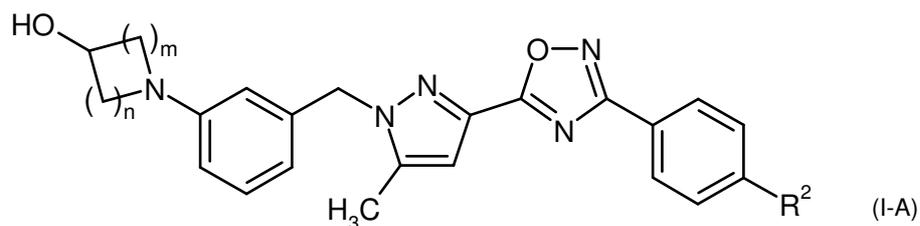
15 La etapa de acoplamiento inicial en esta reacción se efectúa por lo general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C; la ciclación para dar el 1,2,4-oxadiazol se lleva a cabo a continuación calentando seguidamente la mezcla de reacción hasta temperaturas de +100 °C a +150 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa); en general, se emplea presión normal.

20 Disolventes inertes para la etapa del procedimiento (VI) + (VII) → (II) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-*terc*-butílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter bis(2-metoxietílico), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral o disolventes apróticos dipolares tales como acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o piridina. Es igualmente posible el uso de mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere el uso de tetrahydrofurano o 1,4-dioxano.

25 Bases adecuadas para la reacción (VI) + (VII) → (II) son bases inorgánicas u orgánicas habituales. Estas incluyen preferentemente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio o de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido sódico o potásico, etóxido sódico o potásico o *terc*-butóxido sódico o potásico, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico o potásico o amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o de sodio, o diisopropilamida de litio. Se prefiere el uso de *terc*-butóxido de potasio.
30 Puede ser ventajosa la adición de un catalizador de alquilación, por ejemplo, bromuro de litio, yoduro sódico, bromuro de tetra-*n*-butilamonio o cloruro de benciltriethylamonio.

La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a 0 °C a +60 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa); en general se emplea presión normal.

35 Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I-PD), caracterizado porque un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que m , n y R^2 son cada uno como se han definido antes,

se esterifica por procedimientos habituales con un compuesto de la fórmula (VIII)



5 o una forma activada de este compuesto en la que R^{PD} es como se ha definido antes,

y los compuestos resultantes de la fórmula (I-PD) se separan dado el caso en sus enantiómeros y/o diastereómeros, y/o se convierten usando los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos apropiados en los solvatos, las sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.

10 Formas activadas del compuesto (VIII) que son adecuadas para la introducción del grupo profármaco R^{PD} son, por ejemplo, cloruros o anhídridos correspondientes, incluyendo anhídridos mixtos, o también derivados específicos de éster o amida. De forma apropiada, en este documento está presente un grupo amino libre en el radical R^{PD} en forma temporalmente protegida y a continuación se libera de nuevo al finalizar la reacción de esterificación por procedimientos habituales. Dicha protección usada es preferentemente en forma de un grupo *tert*-butoxicarbonilo, que se puede retirar por tratamiento con un ácido fuerte, tal como cloruro de hidrógeno, o ácido trifluoroacético

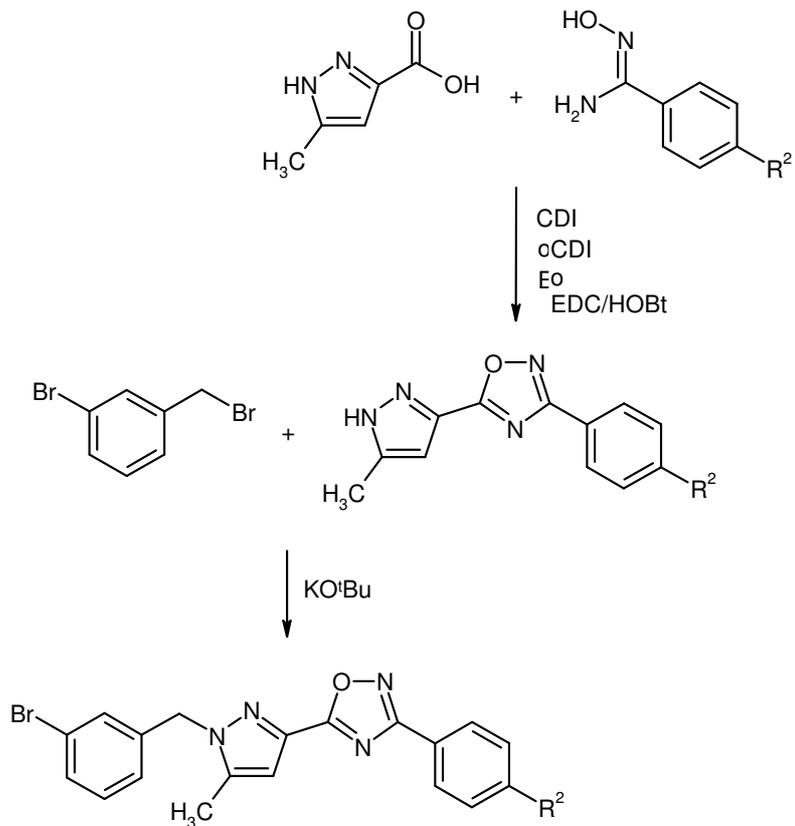
15 [véase, por ejemplo, M. Bodanszky und A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1984; M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1993; TGH. Drene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999].

Los compuestos de la fórmula (I-A) se pueden obtener mediante la reacción de acoplamiento antes descrita (II) + (III) → (I).

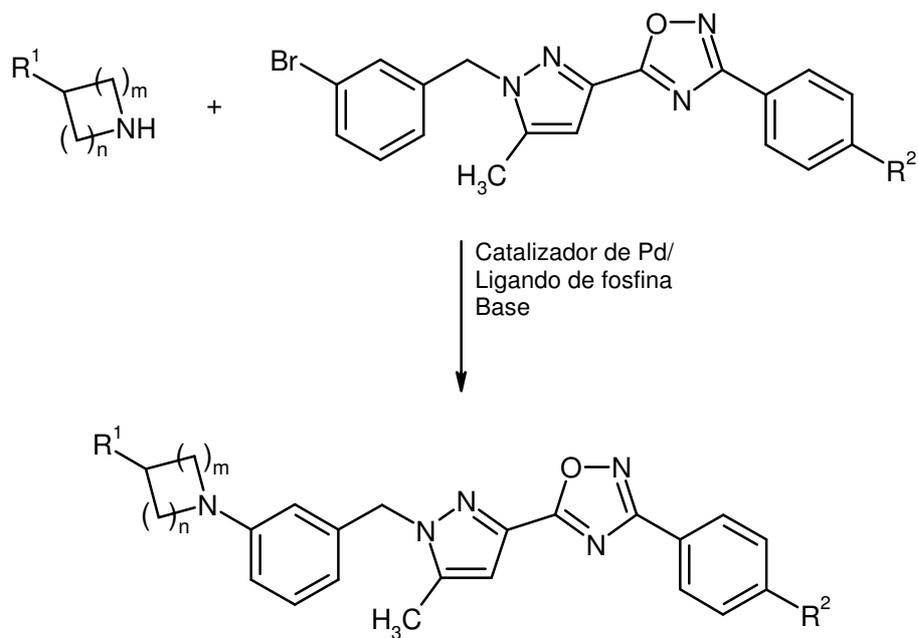
20 Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V), (VII) y (VIII) están disponibles comercialmente o se describen como tales en la bibliografía, o se pueden preparar de un modo obvio para el experto en la técnica, en analogía con procedimientos publicados en la bibliografía. En la parte experimental, en la sección para la preparación de los compuestos de partida e intermedios, se pueden encontrar también numerosos procedimientos detallados e información bibliográfica para la preparación de los materiales de partida.

25 La preparación de los compuestos según la invención se puede ilustrar por los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1



Esquema 2



distribución y/o su depuración, y a la semivida derivada de los mismos, que los hace adecuados para la administración una vez al día repetida.

5 Sobre la base de su perfil de acción, los compuestos según la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades proliferativas en seres humanos y en mamíferos en general. Los compuestos pueden inhibir, bloquear, reducir o disminuir la proliferación celular y la división celular, y de forma secundaria, aumentar la apoptosis.

10 Las enfermedades hiperproliferativas que se pueden tratar usando los compuestos según la invención incluyen psoriasis, queloides, formación de cicatrices y otras enfermedades proliferativas de la piel, enfermedades benignas, tales como hiperplasia prostática benigna (BPH) y, en especial, el grupo de enfermedades tumorales. En el contexto de la presente invención, se entiende que estas se refieren especialmente a las siguientes enfermedades, pero sin suponer ninguna limitación a las mismas: carcinomas mamaros y tumores mamaros (formas ductal y lobular, también in situ), tumores del tracto respiratorio (carcinoma parvicelular y no parvicelular, carcinoma bronquial), tumores cerebrales (por ejemplo del tallo cerebral y del hipotálamo, astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma y tumores neuro-ectodérmicos y tumores pineales), tumores de los órganos digestivos (esófago, estómago, vesícula biliar, intestino delgado, intestino grueso, recto), tumores del hígado (incluyendo carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular y carcinoma hepatocelular mixto y colangiocelular), tumores de la región de cabeza y cuello (laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y cavidad oral), tumores de la piel (carcinoma epitelial escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanomatoso) tumores de tejidos blandos (incluyendo sarcomas de los tejidos blandos, osteosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, linfosarcomas y rhabdomyosarcomas), tumores de los ojos (incluyendo melanoma intraocular y retinoblastoma), tumores de las glándulas endocrinas y exocrinas (por ejemplo de las glándulas tiroideas y paratiroides, de páncreas y de glándula salivar), tumores del tracto urinario (tumores de la vejiga, pene, riñón, pelvis renal y uréter) y tumores de los órganos reproductivos (carcinomas del endometrio, cuello del útero, ovario, vagina, vulva y útero en mujeres y carcinomas de la próstata y de testículos en hombres). Éstas también incluyen enfermedades proliferativas de la sangre en forma sólida y como células sanguíneas circulantes, tales como linfomas, leucemias y enfermedades mieloproliferativas, por ejemplo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica y tricoleucemia, y linfomas correlacionados con el SIDA, linfomas de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfomas de linfocitos T cutáneos, linfomas de Burkitt y linfomas en el sistema nervioso central.

30 Estas enfermedades bien descritas en seres humanos pueden tener lugar también con una etiología comparable en otros mamíferos y se pueden tratar en ellos con los compuestos de la presente invención.

35 En el contexto de la presente invención el término "tratamiento" o "tratar" se usa en el sentido convencional y quiere decir atender a, cuidar de y asistir a un paciente con el objetivo de combatir, reducir, atenuar o aliviar una enfermedad o anomalía de la salud y mejorar la calidad de vida deteriorada por esta enfermedad, tal como, por ejemplo, en el caso de una enfermedad cancerosa.

40 Los compuestos según la invención actúan como moduladores de la ruta de regulación de HIF y son por tanto adecuados para el tratamiento de enfermedades asociadas con una expresión perjudicial del factor de transcripción HIF. Esto se aplica especialmente a los factores de transcripción HIF-1 α y HIF-2 α . La expresión "expresión perjudicial de HIF" significa en el presente documento la presencia fisiológica anormal de la proteína HIF. Esto se puede deber a una síntesis excesiva de la proteína (relacionada con el ARNm o con la traducción), degradación reducida o contrarregulación inadecuada en el funcionamiento del factor de transcripción.

45 HIF-1 α y HIF-2 α regulan más de 100 genes. Esto se aplica a proteínas que desempeñan una función en la angiogénesis y son, por tanto, directamente relevantes para tumores, y también a las que influyen en el metabolismo de la glucosa, aminoácidos y lípidos, así como en la migración celular, metástasis y reparación del ADN, o mejoran la supervivencia de células tumorales suprimiendo la apoptosis. Otras actúan más indirectamente por medio de la inhibición de la reacción inmunitaria y de regulación al alza de factores angiogénicos en células inflamatorias. Las HIF también desempeñan una función importante en células madre, y en este caso en particular en células madre tumorales, que se ha informado que tienen niveles elevados de HIF. La inhibición de la ruta de regulación de HIF por medio de los compuestos de la presente invención también tiene, por lo tanto, una influencia terapéutica sobre las células madre tumorales que no tienen una velocidad de proliferación alta y, por consiguiente, se ven afectadas sólo inadecuadamente por sustancias citotóxicas (véase Semenza, 2007; Weidemann und Johnson, 2008).

55 Los cambios en el metabolismo celular por HIF no son exclusivos de tumores, sino que también ocurren en otros procesos patofisiológicos hipóxicos, bien crónicos o bien transitorios. Los inhibidores de HIF -tales como los compuestos de la presente invención- son terapéuticamente beneficiosos en aquellos contextos en los que, por ejemplo, el daño adicional está provocado por la adaptación de células a situaciones hipóxicas, dado que las células dañadas pueden causar un daño adicional si no funcionan como se desea. Un ejemplo de esto es la formación de focos epilépticos en tejidos destruidos parcialmente tras ictus. Una situación similar se encuentra en el caso de

enfermedades cardiovasculares si los procesos isquémicos tienen lugar en el corazón o en el cerebro como una consecuencia de eventos tromboembólicos, inflamaciones, heridas, intoxicaciones u otras causas. Esto puede provocar un daño tal como un potencial de acción retardado localmente, que en cambio puede dar lugar a arritmias o a insuficiencia cardíaca crónica. En forma transitoria, por ejemplo como resultado de apnea, pueden ser en determinadas circunstancias hipertensión esencial, que puede conducir a secuelas conocidas, por ejemplo ictus e infarto de miocardio.

5

La inhibición de la ruta de regulación del HIF, como se consigue por los compuestos de la presente invención, puede por tanto ser beneficiosa en el caso de enfermedades tales como insuficiencia cardíaca, arritmia, infarto de miocardio, hipertensión inducida por apnea, hipertensión pulmonar, isquemia por trasplante, lesión por reperfusión, ictus y degeneración macular, y también para la recuperación de la función nerviosa después de una lesión traumática o cortes.

10

Debido a que el HIF es uno de los factores que controlan la transición desde un tipo de célula epitelial a uno mesenquimal, lo que es especialmente importante para el pulmón y el riñón, los compuestos según la invención también se pueden usar para prevenir o controlar fibrosis del pulmón y del riñón asociadas con el HIF.

15 Otras enfermedades que se pueden tratar usando los compuestos según la invención son enfermedades inflamatorias de las articulaciones, tales como las diversas formas de artritis, y enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo, enfermedad de Crohn.

La policitemia de Chuvash está mediada por la actividad de HIF-2 α durante la eritropoyesis, en el bazo entre otros órganos. Los compuestos según la invención, como inhibidores de la ruta de regulación de HIF son, por lo tanto, también adecuados en este caso para la supresión de la formación excesiva de eritrocitos y, por lo tanto, para aliviar los efectos de esta enfermedad.

20

Los compuestos de la presente invención se pueden usar además para el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis excesiva o anormal. Estas incluyen retinopatía diabética, oclusión venosa retinal isquémica y retinopatía en niños prematuros (véase Aiello y col., 1994; Peer y col., 1995), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase Lopez y col., 1996), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasia retrolental, angiofibroma, inflamación, artritis reumática (RA), restenosis, restenosis en endoprótesis vascular y restenosis tras implantación de recipiente.

25

El aumento en el suministro de sangre está asociado adicionalmente con tejidos cancerosos neoplásicos y provoca en este caso un crecimiento acelerado del tumor. Además, el crecimiento de vasos sanguíneos y linfáticos nuevos facilita la formación de metástasis y, por lo tanto, la extensión del tumor. Los vasos linfáticos y sanguíneos nuevos son también dañinos para alotransplantes en tejidos inmunoprivilegiados, tales como el ojo, lo que, por ejemplo, aumenta la susceptibilidad a reacciones de rechazo. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar, por tanto, para el tratamiento de una de las enfermedades mencionadas anteriormente, por ejemplo mediante la inhibición del crecimiento de, o una reducción en el número de, vasos sanguíneos. Esto se puede lograr por medio de la inhibición de la proliferación de células endoteliales o por medio de otros mecanismos para prevenir o disminuir la formación de vasos y por medio de una reducción de células neoplásicas por apoptosis.

30

35

En el caso de la obesidad, el HIF-1 α aumenta en el tejido adiposo, dando como resultado un cambio mediado por HIF en el catabolismo en la dirección de la glucólisis, de modo que se consume una cantidad aumentada de glucosa como vehículo energético. Esto provoca simultáneamente un metabolismo de lípidos reducido y, por tanto, un almacenamiento de lípidos en el tejido. Por tanto, las sustancias según la invención son adecuadas para el tratamiento del aumento de la concentración de lípidos en el tejido mediado por HIF-1 α , especialmente en el caso de la obesidad.

40

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial los trastornos citados anteriormente.

45 Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial los trastornos citados anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial los trastornos citados anteriormente.

50 Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial los trastornos citados anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención se pueden usar solos o, si se requiere, en combinación con una o varias sustancias farmacéuticamente activas adicionales, siempre que esta combinación no provoque efectos secundarios

no deseables e inaceptables. Otro objeto de la presente invención son por tanto medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos según la invención y uno o más principios activos, en especial, para el tratamiento y/o prevención de los trastornos citados anteriormente.

5 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de cánceres. La combinación de los compuestos según la invención con otras sustancias usadas corrientemente para el tratamiento del cáncer o con radioterapia, es por tanto particularmente apropiada, puesto que las regiones hipóxicas de un tumor responden solo débilmente a los tratamientos convencionales, mientras que los compuestos de la presente invención presentan en particular aquí su actividad.

10 Ejemplos de principios activos adecuados para combinaciones incluyen:

aldesleucina, ácido alendrónico, alafaferona, alitreñoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de beta-metasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunoxoma, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogen, denileucina diftotox, depomedrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina-alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidróico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstone, filgrastim, finasterida, fligastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluoruracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, imatinib, gliadel, goserelina, clorhidrato de granisetron, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxiinoniladenina, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, interferón-alfa, interferón-alfa-2, interferón-alfa-2 α , interferón-alfa-2 β , interferón-alfa-n1, interferón-alfa-n3, interferón-beta, interferón-gamma-1 α , interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecán, granisetron, sulfato de lentinán, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofólico, levotroid, levoxil, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, Metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, modrenal, miocet, nedaplatino, neulasta, neumege, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, clorhidrato de ondansetrón, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, pegasys, pentostatina, picibanilo, clorhidrato de pilocarpina, pirarubicina, plicamicina, porfimer sodio, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, Synthroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxoter, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiroprina, ácido tiludróico, topotecán, toremifeno, tositumomab, tastuzumab, teosulfán, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinocard, zinostatina-estimálámero, zofrán; ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, avastina, BAY 43-9006 (sorafenib), CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel histrelina, holmiom-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón-gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa de bocallave, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal-MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onko-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, Quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirinas, regorafenib, ácido 13-cis-retico, satraplatino, seocalcitol, sorafenib, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosin-alfa-1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, transMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zolendrónico y combinaciones de los mismos.

50 En una realización preferente, los compuestos de la presente invención pueden estar combinados con agentes antihiperproliferativos, que pueden ser, a modo de ejemplo, sin que esta lista sea excluyente:

aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona y sus derivados, eritro-hidroxiinoniladenina, etinilestradiol, etopósido, fosfato de fludarabina, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, hexametilmelamina, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, ifosfamida, interferón, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, paclitaxel, pentostatina, L-aspartato

de N-fosfonoacetilo (PALA), plicamicina, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, semustina, estreptozocina, tamoxifeno, tenipósido, propionato de testosterona, tioguanina, tiotepa, topotecán, trimetilmelamina, uridina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

5 Los compuestos según la invención también se pueden combinar de una manera muy prometedora con productos terapéuticos biológicos, tales como anticuerpos (por ejemplo avastina, rituxano, erbitux, herceptina) y proteínas recombinantes que, de forma aditiva o de forma sinérgica, potencian los efectos de inhibición de la transmisión de la ruta de señales de HIF.

10 Los inhibidores de la ruta de regulación del HIF tales como los compuestos según la invención también pueden lograr efectos positivos en combinación con otros tratamientos dirigidos contra la angiogénesis, por ejemplo con avastina, axitinib, recentina, regorafenib, sorafenib o sunitinib. Son particularmente adecuadas combinaciones con inhibidores del proteasoma y de mTOR y antihormonas e inhibidores de enzimas metabólicas esteroideas debido a sus perfiles favorables de efectos secundarios.

Generalmente, se pueden perseguir los objetivos siguientes con la combinación de compuestos de la presente invención con otros agentes citostáticamente o citotóxicamente activos:

- 15
- una eficacia mejorada en la ralentización del crecimiento del tumor, en la reducción de su tamaño o incluso en la completa eliminación del mismo, en comparación con el tratamiento con un principio activo individual;
 - la posibilidad de usar los productos quimioterápicos usados en una dosis inferior que en el caso de monoterapia;
 - la posibilidad de un tratamiento más tolerable con pocos efectos secundarios en comparación con la administración individual;
- 20
- la posibilidad de un tratamiento de un espectro más amplio de tumores;
 - la consecución de una velocidad más alta de respuesta al tratamiento;
 - un tiempo de supervivencia del paciente más largo en comparación con el tratamiento convencional actual

Además, los compuestos según la invención también se pueden usar conjuntamente con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

25 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la invención, de forma típica junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, y su uso para los propósitos citados anteriormente.

30 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, se pueden administrar de un modo adecuado, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o como un implante o endoprótesis vascular.

Los compuestos según la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

35 Formas de administración adecuadas para administración oral son las que actúan según la técnica anterior, que liberan los compuestos según la invención rápidamente y/o de forma modificada y que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o sin recubrir, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas que se disgregan con rapidez en la cavidad oral, películas/liofilizados o cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina blanda o dura), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40

La administración parenteral puede omitir una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intrarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluir una absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen formulaciones de inyección y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

45

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas de inhalación de medicamentos (incluidos inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para el oído o el ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas en agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas,

sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

Es preferente la administración oral o parenteral, especialmente la administración oral e intravenosa.

5 Los compuestos según la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede realizar de un modo conocido por sí mismo mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico),
10 colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

En general, se ha encontrado que es ventajoso en el caso de la administración parenteral la administración de cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal, para lograr resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la dosificación oral es aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 20 mg/kg y muy
15 especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, puede ser necesario, cuando sea apropiado, desviarse de las cantidades establecidas, en particular en función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al principio activo, la naturaleza de la preparación y el tiempo o intervalo durante el que la administración tiene lugar. Por ejemplo, en algunos casos, puede ser suficiente menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe excederse el límite superior mencionado. En el caso de administración de cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable
20 dividir estas en varias dosis individuales durante el día.

Los ejemplos de trabajo siguientes ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los porcentajes en las pruebas y ejemplos siguientes son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones del disolvente, los índices de dilución y los datos de concentración para las soluciones líquido/líquido se basan, en cada caso, en el volumen.
25

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
Ac	acetilo
ac.	acuoso
Ej.	Ejemplo
Bu	butilo
aprox.	<i>circa</i> , aproximadamente
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
IQ	ionización química (en EM)
d	doblete (en RMN)
d	día(s)
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
TLC	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
dd	doblete de dobletes (en RMN)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dt	doblete de tripletes (en RMN)
EDC	clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
IEE	ionización por impacto electrónico (en EM)
eq.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG	cromatografía de gases
h	hora(s)
HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, alta presión
ⁱ Pr	isopropilo
EM-CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
lit	bibliografía (referencia)
m	multiplete (en RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida de media presión (sobre gel de sílice; también denominada "cromatografía ultrarrápida")
Ms	metanosulfonilo (mesilo)
EM	espectrometría de masas
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón activado
PEG	polietilenglicol
Pr	propilo
cuadr	cuadruplete (en RMN)
quint	quintuplete (en RMN)
R _f	índice de retención (en TLC)
TA	temperatura ambiente
T _R	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)

sept	septuplete (en RMN)
t	tripleto (en RMN)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
^t Bu	<i>tert</i> -butilo
Tf	trifluorometilsulfonilo (triflilo)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría de ultravioleta
v/v	relación en volumen (de una solución)

Procedimientos de HPLC, EM/CL y EM/CG:

Procedimiento 1 (EM/CL):

5 Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ , 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % A; caudal: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm

Procedimiento 2 (EM/CL):

10 Instrumento: Micromass Quattro Micro EM con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,01 min 100 % de A (caudal 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100 % A; estufa: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm

Procedimiento 3 (EM/CL):

15 Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,01 min 90 % A; caudal: 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm

Procedimiento 4 (EM/CL):

20 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % A; caudal: 0,33 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm

Procedimiento 5 (EM/CL):

25 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,1 min 90 % A; caudal: 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 6 (EM/CL):

30 Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico concentrado al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % A; caudal: 0,40 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 7 (EM/CL):

Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,1 min 100 % de A (caudal 2,5 ml/min); estufa: 55 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm

5 Procedimiento 8 (EM/CL):

Tipo de instrumento de EM: Micromass ZQ; tipo de instrumento de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ , 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % A; caudal: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 210 nm

10 Procedimiento 9 (CG/EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; caudal constante de helio: 0,88 ml/min; estufa: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min \rightarrow 310 °C (mantenida durante 3 min).

Procedimiento 10 (HPLC analítica):

15 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (70 %) / 1 de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % B \rightarrow 0,5 min 2 % B \rightarrow 4,5 min 90 % B \rightarrow 6,5 min 90 % B \rightarrow 6,7 min 2 % B \rightarrow 7,5 min 2 % B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm

Procedimiento 11 (HPLC preparativa):

20 Columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; eluyente y programa de gradiente: acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 10:90 (0-3 min), acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 10:90 \rightarrow 95:5 (3-27 min), acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 95:5 (27-34 min), acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 10:90 (34-38 min); caudal: 50 ml/min, temperatura: 22 °C; detección UV: 254 nm

Procedimiento 12 (HPLC preparativa):

25 Columna: Daiso C18 Bio Spring, 10 μ m, 300 mm x 100 mm; eluyente y programa de gradiente: agua/metanol 80:20 (0-6 min), agua/metanol 80:20 \rightarrow 20:80 (6-60 min), agua/metanol 20:80 (60-95 min), agua/metanol 10:90 (95-105 min), agua/metanol 80:20 (105-113 min); caudal: 250 ml/min, temperatura: 25 °C; detección UV: 240 nm

Procedimiento 13 (HPLC preparativa):

30 Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μ m, 250 mm x 30 mm; eluyente y programa de gradiente: acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 10:90 (0-3 min), acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 10:90 \rightarrow 95:5 (3-27 min), acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 95:5 (27-34 min), acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 10:90 (34-38 min); caudal: 50 ml/min, temperatura: 22 °C; detección UV: 254 nm

Procedimiento 14 (CL/EM):

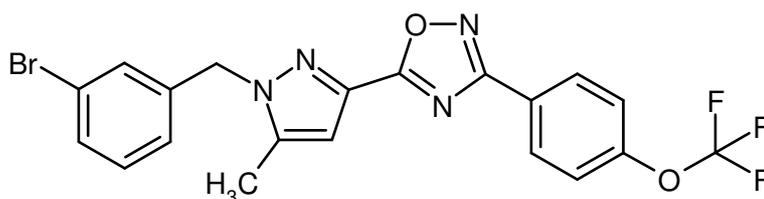
35 Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 30 mm x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % de A; caudal: 0,60 ml/min; estufa: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

40 Todos los reaccionantes o reactivos cuya preparación no se describe de forma explícita, se obtuvieron de forma comercial de suministradores generalmente accesibles. Para todos los demás reaccionantes o reactivos para los que, igualmente, no se describe de forma explícita la preparación a continuación y que no están disponibles de forma comercial o se obtuvieron de suministradores que no son generalmente accesibles, se hace referencia a la bibliografía publicada en la cual se describe su preparación.

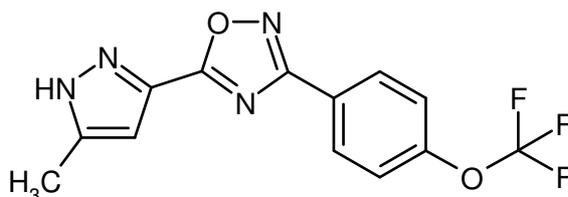
Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

45 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



Etapa 1: 5-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



5 A una suspensión de 20,25 g (125 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 75 ml de DMF anhidro se añadió gota a gota, a TA en 15 min, una solución de 15,0 g (119 mmol) de ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en 75 ml de DMF anhidro. Después de haber agitado la mezcla a TA durante 1 h 45 min, se añadieron 26,19 g (119 mmol) de N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)bencenocarboximidamida. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 4 h. Después de enfriar, se eliminó la mayor parte del disolvente en un evaporador rotatorio. Se añadieron 800 ml de agua al residuo, y este se agitó durante unos pocos minutos. El producto sin disolver se separó por filtración con succión y se lavó con éter dietílico. La fase de éter se separó del filtrado y la fase acuosa se extrajo una vez más con éter dietílico. Se añadieron 25 ml de metanol a los extractos de éter reunidos, y el producto que se había separado por filtración con succión antes se suspendió en los mismos. Después de agitar durante unos pocos minutos, la mezcla se separó de nuevo por filtración con succión. El residuo se secó bajo alto vacío y dio una primera fracción del compuesto del epígrafe (8,79 g). Se añadió al filtrado la misma cantidad de agua y se extrajo removiendo. Después de separar las fases, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y finalmente se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. Después de haber secado el residuo bajo alto vacío, se obtuvo de este modo una segunda fracción del compuesto del epígrafe (24,43 g). Se obtuvieron así un total de 33,32 g (90 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,64 (ancho, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

20 CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,28 min, m/z = 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

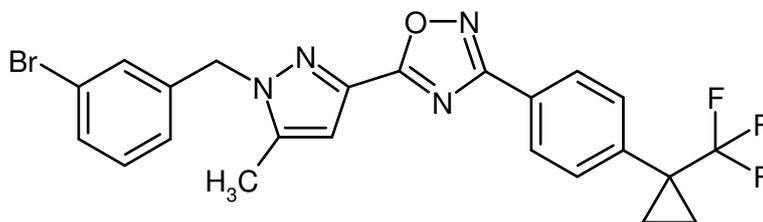
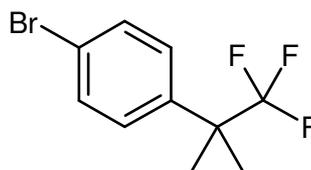
Etapa 2: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol



25 Se añadieron 6,58 g (58,7 mmol) de *tert*-butóxido potásico sólido a TA a una solución de 14,0 g (45,1 mmol) del compuesto del ejemplo 1A / etapa 1 y 13,54 g (54,2 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo en 450 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agitó primero a TA durante 16 h y luego a 45 °C durante otras 2 h, con el fin de completar la conversión. A continuación, se añadieron 500 ml de agua y la mezcla se extrajo con aproximadamente 300 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y finalmente se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por agitación con una mezcla de 525 ml de pentano y 35 ml de éter diisopropílico. Después de haber separado el sólido por filtración con succión y secar, se obtuvieron 19,08 g (84 % del teórico, 95 % de pureza) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,25 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,45 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2A5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1,2,4-oxadiazolEtapa 1: 1-Bromo-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno

5

Primero, se preparó bromuro de cinc activado sobre bromuro de cinc activado sobre montmorillonita como sigue: se cargaron inicialmente 7,0 g (31,1 mmol) de bromuro de cinc en un matraz de un litro en 225 ml de metanol, y se añadieron 28,2 g de montmorillonita K10. A continuación, la suspensión se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se concentró la mezcla hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El polvo fino que quedó se calentó hasta una temperatura de baño de 200 °C en un baño de arena bajo vacío suave (aproximadamente 50 kPa) durante 1 h y luego se dejó enfriar bajo argón.

10

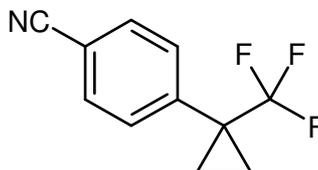
El compuesto del epígrafe se preparó entonces como sigue: se cargaron inicialmente 49,63 g (267 mmol) de 1-fenil-1-(trifluorometil)ciclopropano en 1,25 litros de pentano, y se añadió el bromuro de cinc activado sobre montmorillonita obtenido antes. A continuación, se envolvió el recipiente de reacción con papel de aluminio sobre la parte exterior, con el fin de reducir la incidencia de la luz. Se añadieron gota a gota y lentamente mientras se agitaba 137 ml (2,67 mol) de bromo. A continuación, la mezcla de reacción se agitó en la oscuridad a TA durante 16 h. A continuación, mientras se enfriaba con hielo, se añadió gota a gota 1 litro de solución de sulfito sódico acuoso saturado. Los sólidos se separaron por filtración con succión y se lavó dos veces con pentano. Después de la separación de fases, el filtrado se extrajo dos veces más con 1 litro cada vez de pentano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio bajo un vacío suave. Se obtuvieron 77,18 g (92 % de pureza, 100 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15

20

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,47 (d, 2H), 7,33 (s, 2H), 1,37-1,34 (m, 2H), 1,03-0,98 (m, 2H).

CG/EM (procedimiento 9, IEPpos): Tr = 3,43 min, m/z = 264/266 $[\text{M}]^+$.

Etapa 2: 4-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]benzonitrilo

25

Se eliminó el oxígeno de una solución de 75,0 g (283 mmol) del compuesto del ejemplo 2A / etapa 1 en una mezcla de 990 ml de DMF y 10 ml de agua por aplicación repetida de un vacío suave y admisión de argón. A continuación se añadieron 37,87 g (322 mmol) de cianuro de cinc y 32,69 g (28,3 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción se calentó seguidamente hasta 120 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, los insolubles se separaron por filtración y el residuo se lavó con un poco de DMF. Se eliminó seguidamente el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se disolvió en 1,5 litros de acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con 500 ml cada vez de solución saturada de cloruro amónico y una vez con 500 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite obtenido se purificó por medio de filtración con succión a través de 175 g de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 40:1 como eluyente.

30

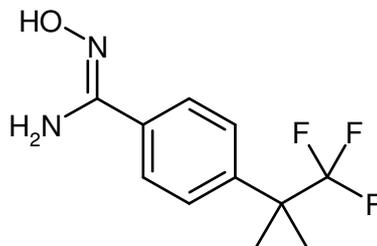
35

Después de concentrar las fracciones de producto y secar a alto vacío, se obtuvieron 49,7 g (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,65 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H).

CG/EM (procedimiento 9, IEPpos): Tr = 3,79 min, $m/z = 211$ $[\text{M}]^+$.

5 Etapa 3: *N'*-Hidroxi-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]bencenocarboximida amida

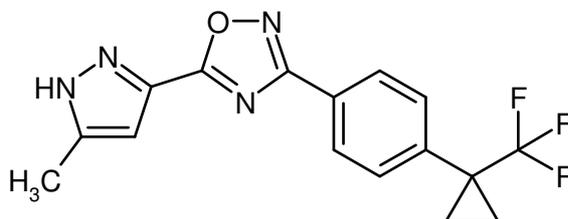


10 Se añadieron 14,48 g (208 mmol) de cloruro de hidroxilamonio y 29 ml (208 mmol) de trietilamina a una solución de 20,0 g (94,7 mmol) del compuesto del ejemplo 2A / etapa 2 en 500 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se eliminó aproximadamente la mitad del disolvente en un evaporador rotatorio. Se añadieron 1,5 litros de agua al residuo, y la suspensión resultante se agitó a TA durante 20 min. A continuación se separó el sólido por filtración con succión, se lavó con un poco de agua fría y se secó bajo alto vacío. Para la purificación posterior, esto se agitó con una mezcla de 120 ml de pentano y 30 ml de diclorometano. Después de haber separado de nuevo el sólido por filtración con succión y secar, se obtuvieron 15,79 g (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 9,68 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 5,83 (s, ancho, 2H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 0,80 min, $m/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: 5-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1,2,4-oxadiazol

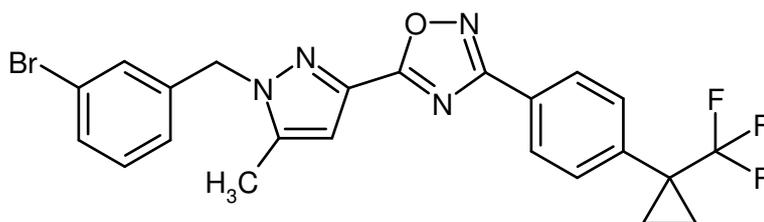


20 A una suspensión de 6,75 g (41,6 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 25 ml de DMF anhidro se añadió gota a gota, a TA en 15 min, una solución de 5,0 g (36,6 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico en 25 ml de DMF anhidro. Después de haber agitado la mezcla a TA durante 1 h 45 min, se añadieron 9,68 g (39,6 mmol) del compuesto del ejemplo 2A / etapa 3. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 2,5 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 800 ml de agua gradualmente mientras se agitada de forma intensa, como resultado de lo cual el producto precipitó. El sólido se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de agua fría. El producto bruto todavía húmedo se recrystalizó en una mezcla en ebullición de 300 ml de etanol y 350 ml de agua. Se obtuvieron 11,03 g (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 11,04 (s, ancho, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H).

30 CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,14 min, $m/z = 335$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1,2,4-oxadiazol



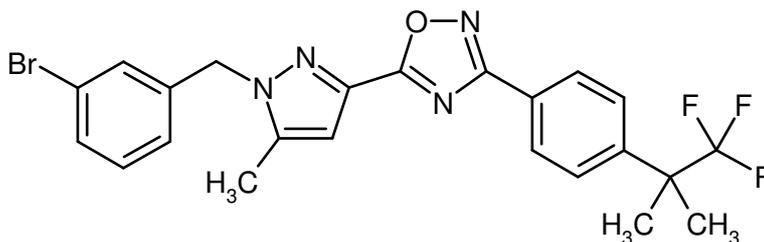
5 Se añadieron 436 mg (3,89 mmol) de terc-butóxido potásico sólido a 0 °C a una solución de 1,0 g (2,99 mmol) del compuesto del ejemplo 2A / etapa 4 y 897 mg (3,59 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo en 30 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 16 h. A continuación se añadieron aproximadamente
 10 200 ml de agua y la mezcla se extrajo con aproximadamente 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y finalmente se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se purificó primero por medio de filtración con succión a través de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 como eluyente. El producto se purificó adicionalmente agitando con una mezcla de 50 ml de pentano y 2 ml de éter dietílico. Después de haber separado el sólido por filtración con succión y secar, se obtuvieron 1,34 g (88 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,19 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H).

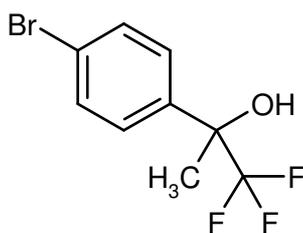
CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,48 min, m/z = 503/505 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 3A**

5-[1-(3-Bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



Etapla 1: 2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

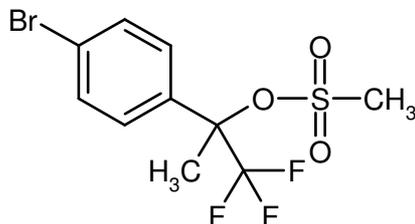


20 Se preparó primero como sigue una suspensión de dicloro(dimetil)titanio en una mezcla de heptano/diclorometano: se enfriaron 100 ml (100 mmol) de una solución 1 M de tetracloruro de titanio en diclorometano hasta -30 °C, se añadieron gota a gota 100 ml (100 mmol) de una solución 1 M de dimetilcinc en heptano y la mezcla se agitó a -30 °C durante otros 30 min. A continuación, esta suspensión se enfrió hasta -40 °C y se añadió una solución de 10 g (39,5 mmol) de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona en 50 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a -40 °C
 25 durante otros 5 min, luego se dejó que la temperatura llegara hasta TA y la mezcla se agitó a TA durante otras 2 h. Mientras se enfriaba con hielo, se añadieron lentamente y gota a gota 50 ml de agua y luego se diluyó la mezcla con otros 300 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, las fases de diclorometano reunidas se lavaron una vez con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85:15). Se obtuvieron 10,5 g (100 % del teórico) del compuesto del epígrafe, que, de
 30 acuerdo con la RMN de ¹H, todavía contenía residuos de disolvente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,52 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 1,76 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 1, IEPpos): Tr = 2,27 min, m/z = 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Metanosulfonato de 2-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo

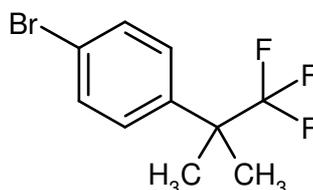


- 5 Se cargaron inicialmente 3,12 g (78,05 mmol, 60 % en aceite mineral) de hidruro sódico en 45 ml de THF bajo argón, y se añadió gota a gota a TA una solución de 10,5 g (39,03 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 3A / etapa 1 en 20 ml de THF. Después de haber agitado la mezcla a TA durante 1 h y a 40 °C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de 8,94 g (78,05 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 45 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante otros 60 min. A continuación, se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla 50 ml de agua, que se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó en hexano y el sólido obtenido se separó por filtración y se secó a presión reducida. Se obtuvieron 12,4 g (92 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,58 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

- 15 CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 2,32 min, m/z = 364 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Etapa 3: 1-Bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benceno

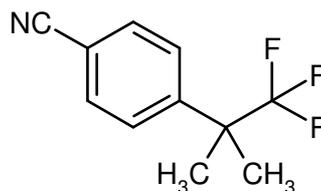


- 20 Se cargaron 12,4 g (35,72 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 3A / etapa 2 inicialmente en 250 ml de diclorometano y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron lentamente gota a gota a 0 °C mientras se agitaba 35,7 ml (71,44 mmol) de una solución 2 M de trimetilaluminio, luego se dejó que la mezcla llegara hasta TA y se agitó a TA durante otra 1,5 h. Se añadieron lentamente gota a gota a la mezcla 120 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido por 40 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico. La mezcla se filtró a través de diatomita y la diatomita se lavó de nuevo dos veces con diclorometano. Las fases de diclorometano reunidas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 8,69 g (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe en una pureza de 95 %.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,49 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 1,55 (s, 6H).

CG/EM (procedimiento 9, IEPpos): Tr = 3,48 min, m/z = 266 $[\text{M}]^+$.

Etapa 4: 4-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)bencenocarbonitrilo



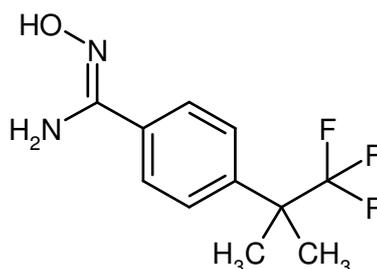
- 30 Se cargaron inicialmente 3,34 g (12,50 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 3A / etapa 3 en 2,5 ml de DMF

desgasificado bajo argón, se añadieron 881 mg (7,50 mmol) de cianuro de cinc y 867 mg (0,75 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se separaron los constituyentes sólidos por filtración. El filtrado se lavó dos veces con solución acuosa 2 N de amoníaco y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 85:15). Se obtuvieron 2,08 g (78 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,68 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 1,60 (s, 6H).

CG/EM (procedimiento 9, IEPpos): Tr = 3,83 min, m/z = 213 $[\text{M}]^+$.

10 Etapa 5: *N'*-Hidroxi-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)bencenocarboximida amida

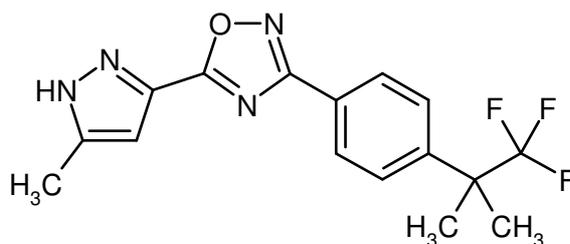


Una mezcla de 2,40 g (11,26 mmol) del compuesto del ejemplo 3A / etapa 4, 1,72 g (24,77 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 3,45 ml (24,77 mmol) de trietilamina en 60 ml de etanol se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se añadió acetato de etilo al residuo y el sólido presente se separó por filtración. La solución de acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después de haber eliminado el disolvente, el aceite obtenido se trituró con éter de petróleo. Después de haber separado el sólido resultante por filtración con succión y secar bajo alto vacío, se obtuvieron 2,65 g (96 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,0 (s, ancho, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,88 (s, ancho, 2H), 1,60 (s, 6H).

20 CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 1,34 min, m/z = 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: 5-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol

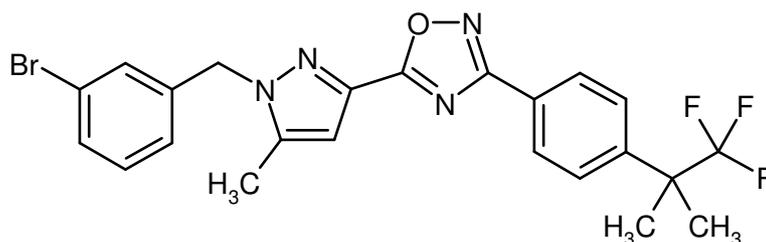


Se añadieron sucesivamente a TA 11,6 g (60,0 mmol) de EDC, 8,13 g (60,0 mmol) de HOBt y 14,8 g (60,0 mmol) del compuesto del ejemplo 3A / etapa 5 a una solución de 7,57 g (60,0 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico en 300 ml de DMF anhidro. La mezcla se agitó primero a TA durante 2 h y luego a 140 °C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se agitó en 900 ml de hielo-agua. El producto que precipitó se separó por filtración con succión, se lavó con agua fría y luego se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 14,7 g (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 11,80 (s, ancho, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,34 min, m/z = 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 7: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



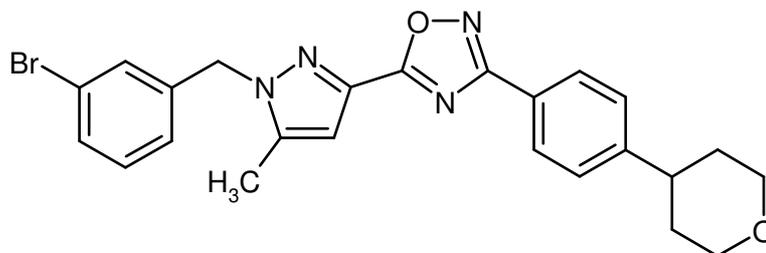
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2A / etapa 5, se usaron 750 mg (2,23 mmol) del compuesto del ejemplo 3A / etapa 6 y 669 mg (2,68 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo obteniendo 1,02 g (84 % del teórico, 94 % de pureza) del compuesto del epígrafe

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,20 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,49 min, m/z = 505/507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

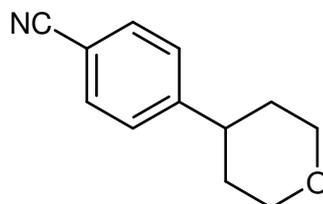
Ejemplo 4A

5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



10

Etapa 1: 4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)benzonitrilo



15

20

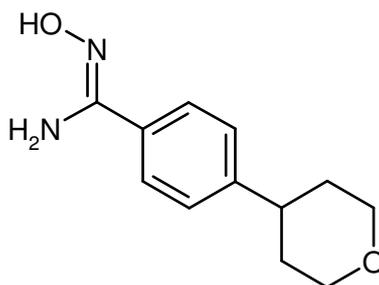
Se añadieron 186 mg (0,594 mmol) de yoduro de níquel (II), 90 mg (0,594 mmol) de clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol y 3,63 g (19,8 mmol) de hexametildisilazida de sodio a una solución de 2,91 g (19,8 mmol) de ácido 4-cianofenilborónico [M. Nishimura *et al.*, *Tetrahedron* 2002, 58 (29), 5779-5788] en 20 ml de isopropanol. La suspensión así obtenida se agitó a TA bajo una atmósfera de argón durante 5 min. A continuación se añadieron 2,1 g (9,90 mmol) de 4-yodotetrahidropirano [Heuberger *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1952, 910]. Después de haber agitado la mezcla de reacción a una temperatura de 75 °C durante 15 h, esta se enfrió hasta TA y seguidamente se eliminaron las sales inorgánicas con diclorometano por filtración a través de aproximadamente 50 g de gel de sílice. El producto bruto se purificó por MPLC (gel de sílice, eluyente: diclorometano). Se obtuvieron 986 mg (53 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,60 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 4H).

CG/EM (procedimiento 9, IEPpos): Tr = 5,97 min, m/z = 187 $[\text{M}]^+$.

25

Etapa 2: N'-Hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenocarboximida amida

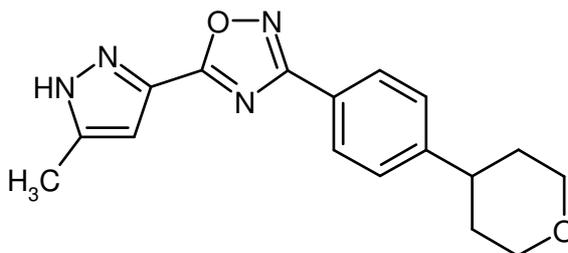


5 Se calentaron bajo reflujo 480 mg (2,56 mmol) del compuesto del ejemplo 4A / etapa 1, 392 mg (5,64 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 786 μ l (5,64 mmol) de trietilamina en 18 ml de etanol durante 16 h. A continuación, se eliminó la mayor parte de los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se añadieron 50 ml de agua al residuo que quedó, que se agitó a TA durante unos minutos. A continuación se separó el sólido por filtración con succión, se lavó con un poco de agua fría y finalmente se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 525 mg (93 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,58 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,79 (ancho, 1H), 4,82 (s, ancho, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 4H).

10 CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 0,92 min, m/z = 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 5-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol

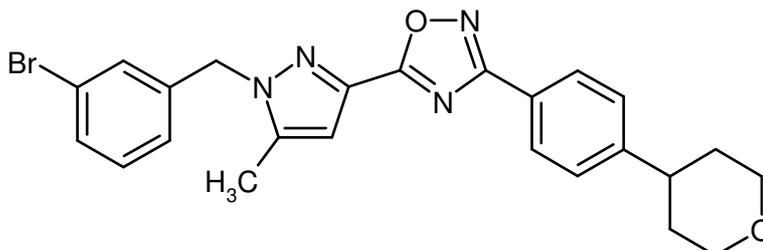


15 Se añadieron sucesivamente 785 mg (4,10 mmol) de EDC, 627 mg (4,10 mmol) de HOBT y 820 mg (3,72 mmol) del compuesto del ejemplo 4A / etapa 2 a TA a una solución de 469 mg (3,72 mmol) de ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en 15 ml de DMF anhidro. La mezcla se agitó primero a TA durante 16 h y luego a 140 °C durante 20 min. Después de enfriar, se añadieron 100 ml de agua a la mezcla de reacción, que se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y finalmente se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo que quedó se usó obteniendo 450 mg del compuesto del epígrafe por agitación extractiva en acetonitrilo, y otros 97 mg del compuesto del epígrafe después de purificar las aguas madres por HPLC preparativa (procedimiento 13) (rendimiento total 47 % del teórico).

20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 13,52 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 0,98 min, m/z = 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Etapa 4: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 2, se usaron 250 mg (0,806 mmol) del

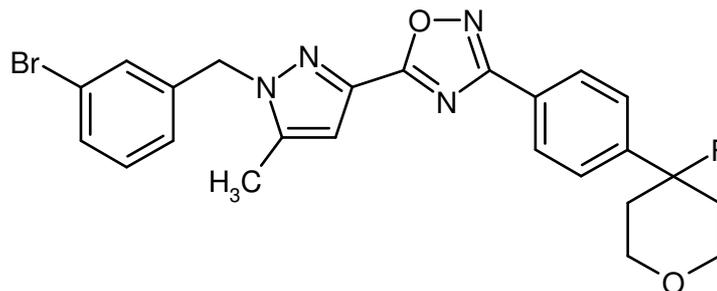
compuesto del ejemplo 4A / etapa 3 y 242 mg (0,967 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo obteniendo 338 mg (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe La purificación final del producto se efectuó aquí por agitación extractiva en 10 ml de pentano/éter diisopropílico (5:1), al que se habían añadido unas pocas gotas de diclorometano.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,17 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 2,54 (dt, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H).

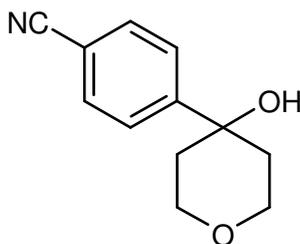
CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,52 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5A

5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



10 Etapa 1: 4-(4-Hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenocarbonitrilo

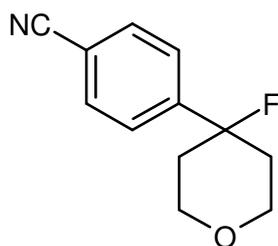


En condiciones inertes, se añadieron gota a gota a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 109 ml (218 mmol) de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico a una solución de 50,0 g (218 mmol) de 4-yodobenzonitrilo en 1000 ml de THF anhidro. Después de haber agitado la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 h, se añadió una solución de 32,8 g (327 mmol) de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona en 250 ml de THF anhidro. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó primero a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min, luego a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y finalmente a TA durante 60 min. A continuación se añadieron a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aproximadamente 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico. A continuación, el disolvente se eliminó sustancialmente en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo que quedó 1000 ml de agua, que se extrajo tres veces con aproximadamente 500 ml cada vez de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por agitación con ciclohexano/acetato de etilo 10:1. Se obtuvieron 19,3 g (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 7,80 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 5,30 (s, 1H), 3,81-3,70 (m, 4H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 0,71 min, m/z = 186 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 4-(4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenocarbonitrilo

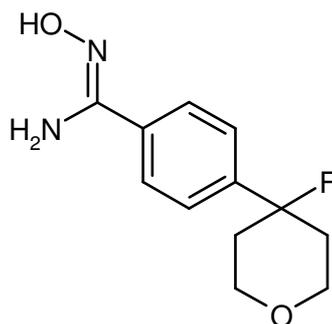


5 En condiciones inertes, se añadió gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de 6,19 g (38,4 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 58 ml de diclorometano a una suspensión de 6,5 g (31,98 mmol) del compuesto del ejemplo 5A / etapa 1 en 800 ml de diclorometano. Después de 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, la mezcla de reacción se calentó muy rápidamente hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con la ayuda de un baño de hielo/agua. Después de aproximadamente 30 segundos, se añadieron 200 ml de solución 1 M de hidróxido sódico y se dejó calentar la mezcla hasta TA. Después de diluir con 500 ml de agua, la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 200 ml cada vez de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de filtrar, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, eluyente: 10:1 → 5:1 → 2:1 → 1:1 ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 3,73 g (57 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,68 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 3,98-3,83 (m, 4H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H).

CG/EM (procedimiento 9, IEPpos): Tr = 5,82 min, m/z = 205 $[\text{M}]^+$.

Etapa 3: 4-(4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-N'-hidroxibencenocarboximida amida

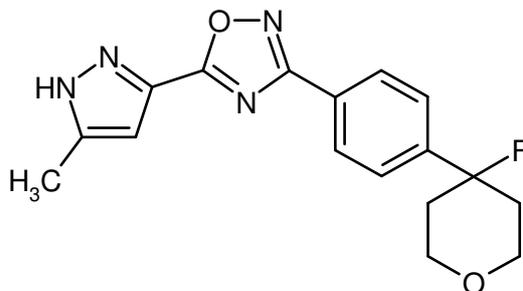


15 Por el procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 2, se usaron 3,5 g (17,05 mmol) del compuesto del ejemplo 5A / etapa 2 obteniendo 3,57 g (88 % del teórico) del compuesto del epígrafe. En este caso el tiempo de reacción fue de 2 h.

20 RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 9,64 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 0,40 min, m/z = 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: 3-[4-(4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



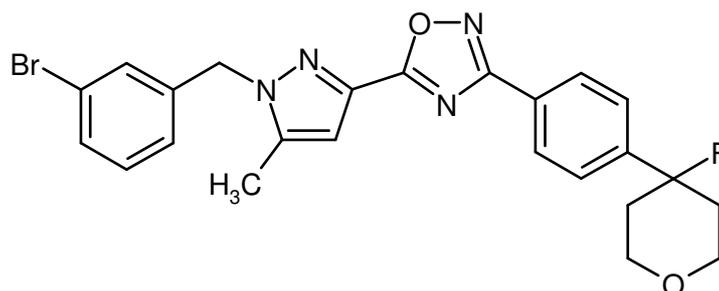
25 Una solución de 4,30 g (34,1 mmol) de 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico ácido en 20 ml de DMF anhidro se añadió gota a gota a TA en aproximadamente 15 min a una suspensión de 5,81 g (35,8 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol

- 5 (CDI) en 25 ml de DMF anhidro. Después de haber agitado la mezcla a TA durante 105 min, se añadieron 8,12 g (34,1 mmol) del compuesto del ejemplo 5A / etapa 3. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se agitó de forma gradual en 800 ml de agua. En el curso de esto, el producto precipitó. Este se separó por filtración con succión y se lavó con agua. A continuación, se recristalizó el producto bruto húmedo en 430 ml de etanol. Después de haber filtrado y secado el sólido, se obtuvieron 8,31 g (74 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Se obtuvo otra fracción concentrando las aguas madres (1,69 g con 85 % de pureza, 13 % del teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,73 (ancho, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H).

- 10 CL/EM (procedimiento 1, IEPpos): Tr = 4,24 min, m/z = 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



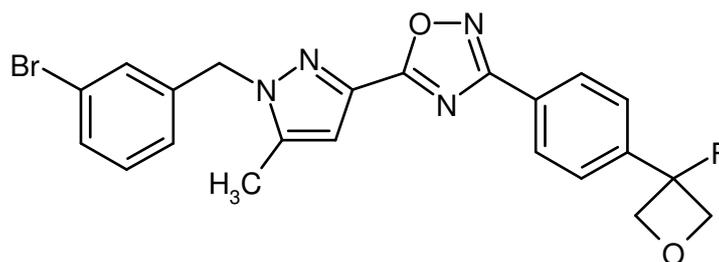
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 2, se usaron 250 mg (0,761 mmol) del compuesto del ejemplo 5A / etapa 4 y 228 mg (0,914 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo obteniendo 355 mg (94 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Aquí fue posible obviar el calentamiento de la mezcla de reacción hasta 45 °C. La purificación final del producto se efectuó por agitación extractiva en 10 ml de pentano/éter diisopropílico (5:1), al que se habían añadido unas pocas gotas de diclorometano.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,23 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,00-3,87 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H).

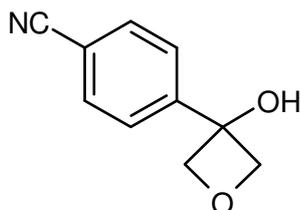
- 20 CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,52 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6A

5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



Etapa 1: 4-(3-Hidroxioxetan-3-il)bencenocarbonitrilo



- 25 En condiciones inertes, se añadieron gota a gota a -40 °C 11 ml (21,8 mmol) de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico a una solución de 5,0 g (21,8 mmol) de 4-yodobenzonitrilo en 100 ml de THF

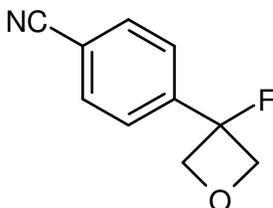
anhidro. Después de haber agitado la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 h, esta se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, con la ayuda de una cánula, se añadió lentamente a una solución, igualmente enfriada hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 2,95 g (32,7 mmol, 80 % en diclorometano) de 3-oxooxetano [G. Wuitschik *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2006, 45 (46), 7736-7739] en 100 ml de THF anhidro. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó primero a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min, luego a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h y finalmente a TA durante 30 min. A continuación se añadieron unos pocos ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico. A continuación, el disolvente se eliminó sustancialmente en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 200 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cristalización en ciclohexano/acetato de etilo 10:1. Se obtuvieron 2,42 g (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,88 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,65 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 10): Tr = 3,09 min.

EM (DCI, NH_3): m/z = 193 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

15 Etapa 2: 4-(3-Fluorooxetan-3-il)benzenocarbonitrilo

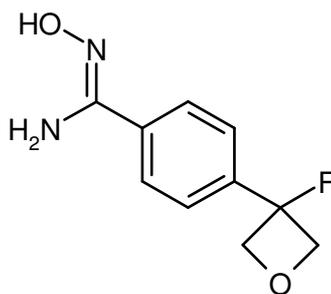


De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5A / etapa 2, se usaron 600 mg (3,43 mmol) del compuesto del ejemplo 6A / etapa 1 y 662 mg (4,11 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) obteniendo 495 mg (82 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Para la purificación por MPLC, se usó aquí como eluyente ciclohexano/acetato de etilo 8:1.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,76 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 5,15 (dd, 2H), 4,81 (dd, 2H).

CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 1,59 min, m/z = 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-(3-Fluorooxetan-3-il)-*N*'-hidroxibencenocarboximida amida

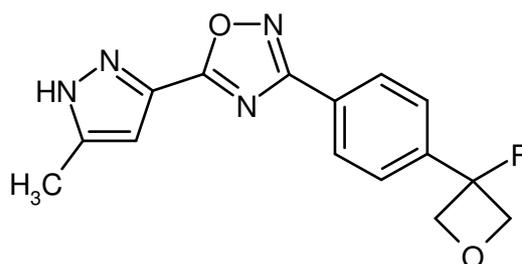


25 Por el procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 2, se usaron 450 mg (2,54 mmol) del compuesto del ejemplo 6A / etapa 2 obteniendo 470 mg (86 % del teórico) del compuesto del epígrafe

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,71 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 5,87 (s, ancho, 2H), 4,97 (dd, 2H), 4,91 (dd, 2H).

CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 0,80 min, m/z = 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Etapa 4: 3-[4-(3-Fluorooxetan-3-il)fenil]-5-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol

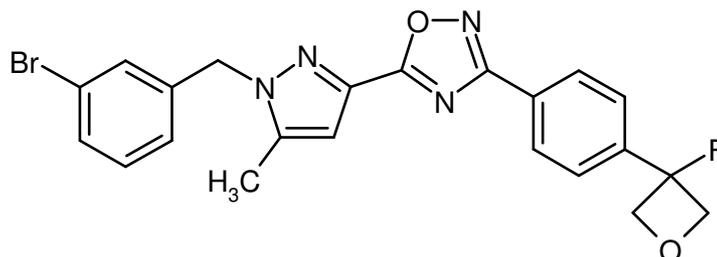


Se añadieron sucesivamente a TA 502 mg (2,62 mmol) de EDC, 401 mg (2,62 mmol) de HOBt y 500 mg (2,38 mmol) del compuesto del ejemplo 6A / etapa 3 a una solución de 300 mg (2,38 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico en 10 ml de DMF anhidro. La mezcla se agitó primero a TA durante 16 h y luego a 140 °C durante 45 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se añadieron al residuo que quedó 120 ml de agua, que se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml cada vez de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y finalmente se concentró en un evaporador rotatorio. El producto bruto se agitó con 5 ml de etanol a TA durante 1 h. Después de filtrar y secar el sólido no disuelto bajo alto vacío, se obtuvo una primera fracción de 204 mg del compuesto del epígrafe. Las aguas madres se concentraron hasta sequedad. A continuación, se aisló otra fracción de 29 mg del compuesto del epígrafe en el residuo por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). In total, se obtuvieron así 233 mg (33 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,27 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,05 (dd, 2H), 5,01 (dd, 2H), 2,47 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 1,93 min, m/z = 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



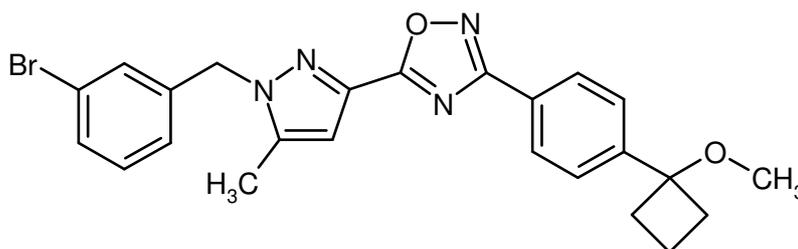
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 2, se usaron 250 mg (0,833 mmol) del compuesto del ejemplo 6A / etapa 4 y 250 mg (0,999 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo obteniendo 347 mg (89 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Aquí fue posible obviar el calentamiento de la mezcla de reacción hasta 45 °C. La purificación final del producto se efectuó por agitación extractiva en 10 ml de pentano/éter diisopropílico (5:1), al que se habían añadido unas pocas gotas de diclorometano.

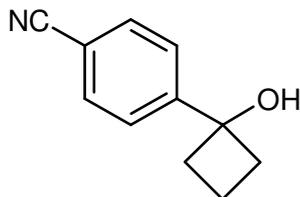
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,30 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,04 (dd, 2H), 5,00 (dd, 2H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,46 min, m/z = 469/471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7A

5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(1-metoxiciclobutil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



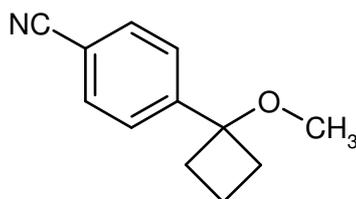
Etapa 1: 4-(1-Hidroxiciclobutil)benzonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5A / etapa 1, se usaron 32,67 g (143 mmol) de 4-yodobenzonitrilo, 75 ml (150 mmol) de solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico y 15,0 g (214 mmol) de ciclobutanona obteniendo 13,31 g (78 % del teórico) del compuesto del epígrafe. El tiempo de reacción a TA en este caso fue de 16 h, y, después de tratamiento acuoso, el producto bruto se purificó por medio de filtración con succión a través de 150 g de gel de sílice con 10:1 → 4:1 ciclohexano/acetato de etilo como eluyente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,67 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H).

10 HPLC (procedimiento 10): Tr = 3,47 min.

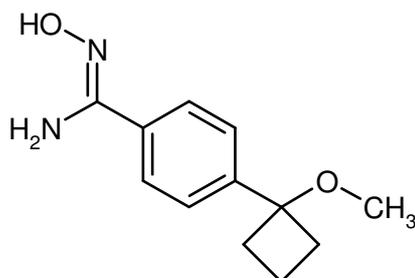
EM (DCI, NH_3): m/z = 191 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Etapa 2: 4-(1-Metoxiciclobutil)benzonitrilo

Se añadieron a 0 °C 508 mg (12,7 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de 2,0 g (11,5 mmol) del compuesto del ejemplo 7A / etapa 1 en 40 ml de DMF anhidro. Después de 1 h, se añadieron 863 μl (13,9 mmol) de yodometano, y se retiró el baño de hielo-agua. Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió sobre 120 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml cada vez de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y finalmente se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo que quedó se purificó por medio de filtración con succión a través de aproximadamente 100 g de gel de sílice con 20:1 → 4:1 ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 1,27 g (59 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,68 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H).

25 EM (DCI, NH_3): m/z = 205 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Etapa 3: N'-Hidroxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzenocarboximida amida

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3A / etapa 5, se usaron 1,10 g (5,88 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A / Etapa 2 y 612 mg (8,81 mmol) de cloruro de hidroxilamonio obteniendo 1,28 g (93 % del teórico, 95

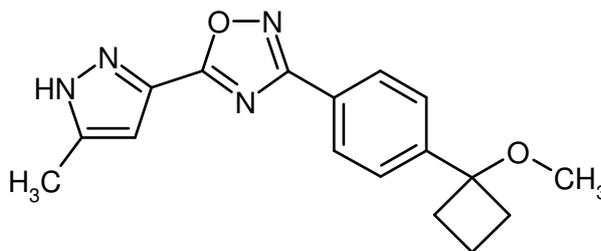
% de pureza) del compuesto del epígrafe. En este caso el tiempo de reacción fue de 16 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,62 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,80 (s, ancho, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,37-2,24 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 10): Tr = 3,02 min.

5 EM (DCI, NH_3): m/z = 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: 3-[4-(1-Metoxiciclobutil)fenil]-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



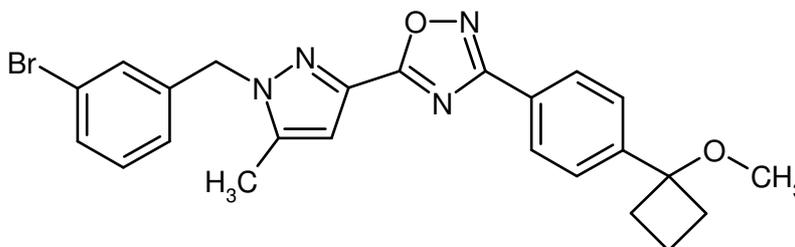
10 A una suspensión de 491 mg (3,03 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) en 2 ml de DMF anhidro se añadió gota a gota, a TA en 15 min, una solución de 364 mg (2,88 mmol) de ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en 2 ml de DMF anhidro. Después de haber agitado la mezcla a TA durante 2 h, se añadieron 635 mg (2,88 mmol) del compuesto del ejemplo 7A / etapa 3. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 4,5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se agitó de forma gradual en 60 ml de agua mientras se agitaba intensamente, en el curso de lo cual precipitó el producto. El sólido se separó por filtración con succión y se lavó con un poco de agua fría. Después de secar bajo alto vacío, se obtuvieron 640 mg (68 % del teórico, 95 % de pureza)

15 del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,85 (ancho, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 4H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,06 min, m/z = 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-(1-metoxiciclobutil)fenil]-1,2,4-oxadiazol



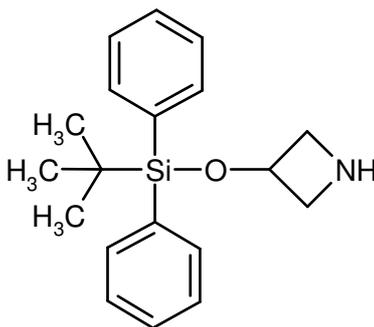
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 2, se usaron 250 mg (0,806 mmol) del compuesto del ejemplo 7A / etapa 4 y 242 mg (0,967 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo obteniendo 326 mg (84 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Aquí fue posible obviar el calentamiento de la mezcla de reacción hasta 45 °C.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,21 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).

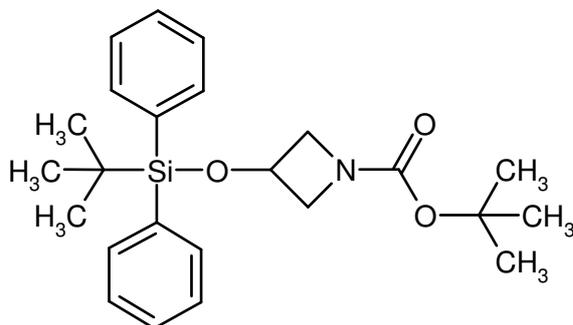
CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,44 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8A

3-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]azetidina



Etapa 1: 3-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

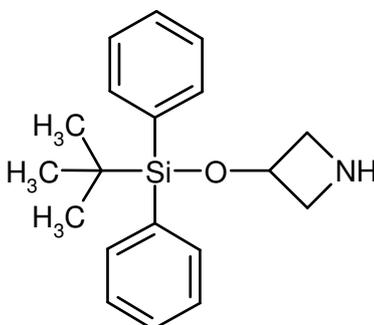


- 5 Se cargaron inicialmente en 200 ml de DMF anhidro 20,0 g (115 mmol) de 3-hidroxiazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo y 9,43 g (139 mmol) de imidazol, y se añadieron a TA 34,91 g (127 mmol) de cloruro de *tert*-butil(difenil)sililo. Después de haber agitado la mezcla de reacción a TA durante 18 h, esta se vertió en 3,2 litros de agua y luego se extrajo tres veces con aproximadamente 1 litro cada vez de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo que quedó se agitó con 100 ml de pentano durante unos minutos. A continuación, se separó el sólido por filtración con succión y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 29,18 g (61 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,60 (d, 4H), 7,46-7,37 (m, 6H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,87 (dd, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

- 15 CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,65 min, m/z = 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 3-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]azetidina



- 20 Se añadieron gota a gota a TA 70 ml de ácido trifluoroacético (TFA) a una solución de 20,0 g (48,6 mmol) del compuesto del ejemplo 8A / etapa 1 en 70 ml de diclorometano. Después de haber agitado la mezcla de reacción a TA durante 30 min, se eliminaron todos los componentes volátiles en un evaporador rotatorio. Se añadió 1 litro de solución 1 M de hidróxido sódico al residuo que quedó, que se extrajo tres veces con aproximadamente 200 ml cada

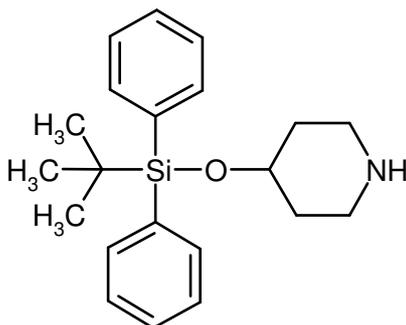
vez de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y finalmente se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Después de haber secado el residuo bajo alto vacío, se obtuvieron 14,85 g (98 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,61 (d, 4H), 7,45-7,36 (m, 6H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,68 (dd, 2H), 3,53 (dd, 2H), 2,19 (ancho, 1H), 1,03 (s, 9H).

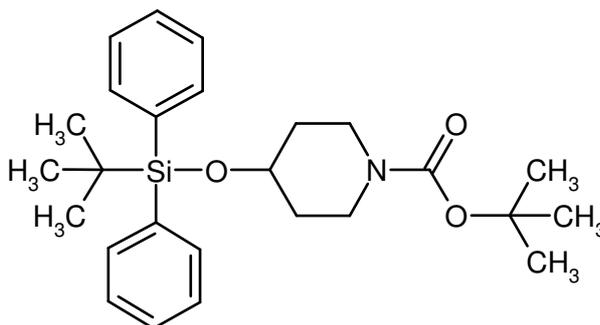
CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 0,90 min, m/z = 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9A

4-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]piperidina



10 Etapa 1: 4-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

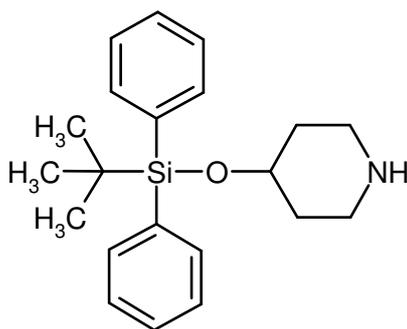


15 Se cargaron inicialmente 10,0 g (49,7 mmol) de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 4,06 g (59,7 mmol) de imidazol en 100 ml de DMF anhidro, y se añadieron a 0 °C 15,02 g (54,7 mmol) de cloruro de *tert*-butil(difenil)sililo. Después de haber agitado la mezcla de reacción a TA durante 48 h, esta se vertió en 1,6 litros de agua y luego se extrajo tres veces con aproximadamente 500 ml cada vez de éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo que quedó se purificó someramente por medio de filtración con succión (aproximadamente 300 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano → 2:1 ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 20 22,21 g (91 % del teórico, aproximadamente 90 % de pureza) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,67 (d, 4H), 7,43-7,37 (m, 6H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,07 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,68 min, m/z = 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 4-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]piperidina



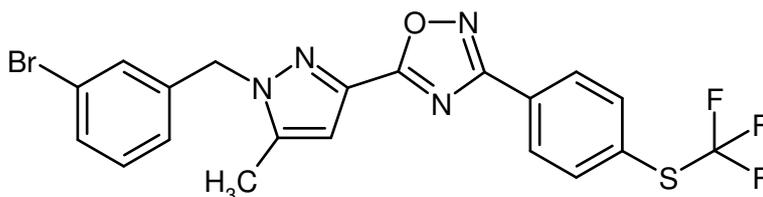
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A / etapa 2, se usaron 2,5 g (5,12 mmol, 90 % de pureza) del compuesto del ejemplo 9A / etapa 1 obteniendo 1,45 g (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe. En este caso, el producto se purificó por medio de MPLC (aproximadamente 50 g de gel de sílice, eluyente: acetato de etilo → 9:1 acetato de etilo/trietilamina).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,68 (d, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

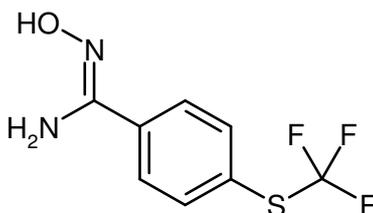
CL/EM (procedimiento 14, IEPpos): Tr = 0,87 min, m/z = 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10A

10 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]-3-[4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]-1,2,4-oxadiazol



Etapla 1: N'-Hidroxi-4-[(trifluorometil)sulfanil]bencenocarboximida amida

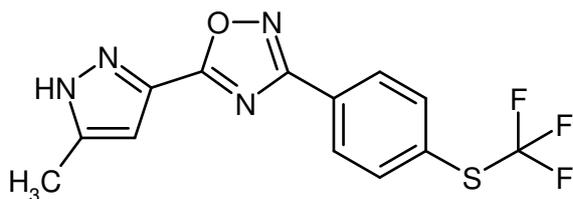


Se añadieron 73 g (1,05 mol) de cloruro de hidroxilamonio a una solución de 113 g (500 mmol) de 4-[(trifluorometil)sulfanil]bencenocarbonitrilo y 147 ml (1,05 mol) de trietilamina en 1,4 litros de etanol, y luego se calentó la mezcla a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta TA, se añadió 1 litro de agua y la mezcla se extrajo tres veces con un total de 1,4 litros de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se recogió en 1 litro de ciclohexano, se añadieron 40 ml de éter diisopropílico y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. El sólido resultante se separó por filtración con succión, y, después de secar bajo alto vacío, se obtuvo una primera porción de 78,6 g del compuesto del epígrafe. El filtrado se concentró y el residuo se agitó seguidamente a ebullición en una mezcla de 100 ml de ciclohexano y 5 ml de acetato de etilo durante 30 min. Después de enfriar, se separó el sólido por filtración con succión y se secó bajo alto vacío. Esto dio una segunda porción de 4,2 g del compuesto del epígrafe. Se obtuvieron así un total de 82,8 g (70 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 9,90 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 5,94 (s, 2H).

CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 1,42 min, m/z = 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: 5-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-3-[4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]-1,2,4-oxadiazol



A una suspensión de 63,45 g (391 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 235 ml de DMF anhidro se añadió gota a gota, a TA en 15 min, una solución de 47 g (373 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico en 235 ml de DMF anhidro. Después de haber agitado la mezcla a TA durante 1 h 45 min, se añadieron 88 g (373 mmol) del compuesto del ejemplo 10A / etapa 1. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron de forma gradual 3,5 litros de agua mientras se agitaba intensamente, como resultado de lo cual precipitó el producto. El sólido se separó por filtración con succión y se lavó con aproximadamente 1 litro de agua fría. El producto bruto se purificó por recristalización en una mezcla de disolventes consistente en 500 ml de cada uno de acetonitrilo y etanol. Después de enfriar, filtrar y secar a alto vacío, se obtuvo una primera porción de 94,2 g del compuesto del epígrafe. Después de concentración y otra cristalización en 150 ml de etanol, se obtuvieron otros 6,2 g del compuesto del epígrafe. Se obtuvieron así un total de 100,4 g (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,60 (ancho, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,17 min, m/z = 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 3: 5-[1-(3-Bromobencil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]-1,2,4-oxadiazol



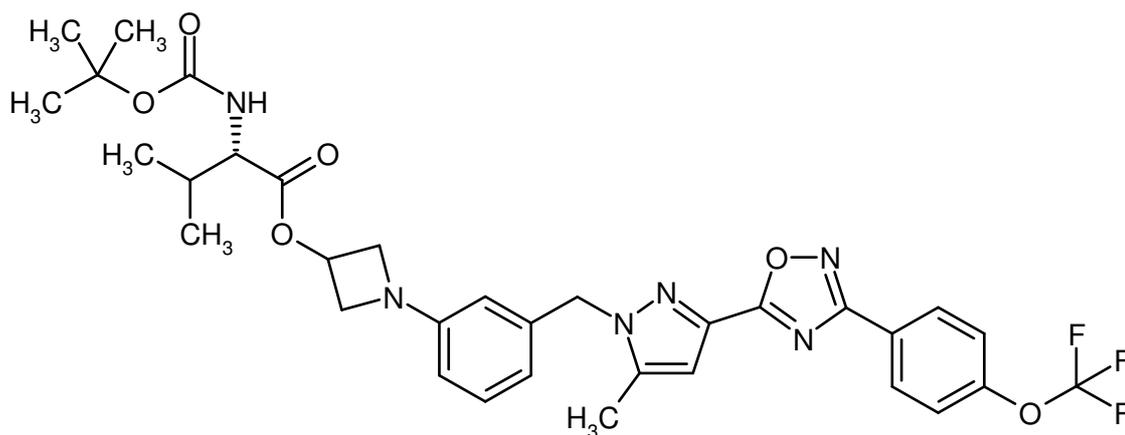
Se añadieron a TA 2,24 g (19,9 mmol) de *tert*-butóxido potásico sólido a una solución de 5,0 g (15,3 mmol) del compuesto del ejemplo 10A / etapa 2 y 4,60 g (18,4 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo en 150 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A continuación, se eliminaron aproximadamente 50–100 ml del disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo que quedó se diluyó con 900 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con 200 ml cada vez de agua y finalmente una vez con 200 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se recristalizó en ciclohexano. Después de haber separado el sólido por filtración con succión y secar, se obtuvieron 5,03 g (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,27 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,49 min, m/z = 495/497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11A

30 *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valinato de (S)-1-{3-[[5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil]azetidín-3-ilo



Se añadieron 117 mg (0,955 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 915 mg (4,77 mmol) de EDC a una solución de 750 mg (1,59 mmol) del compuesto del ejemplo 1 (véase la sección de los ejemplos de trabajo) y 691 mg (3,18 mmol) de (*S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-valina en 30 ml de diclorometano. Después de haber agitado la mezcla de reacción a TA durante 2 h, esta se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó dos veces con 100 ml cada vez de agua y una vez con 100 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el producto se aisló por medio de MPLC (aproximadamente 100 g de gel de sílice, eluyente: 4:1 → 3:1 ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 671 mg (90 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

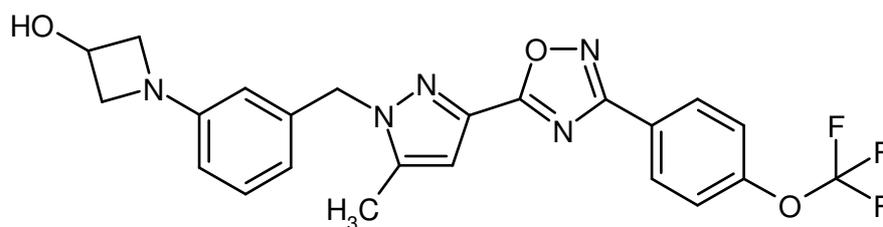
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,27 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,37-5,31 (m, 1H), 4,95 (d, ancho, 1H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,83-3,73 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,98 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

CL/EM (procedimiento 14, IEPpos): Tr = 1,53 min, m/z = 671 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos de trabajo:

15 Ejemplo 1

1-{3-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}azetidín-3-ol



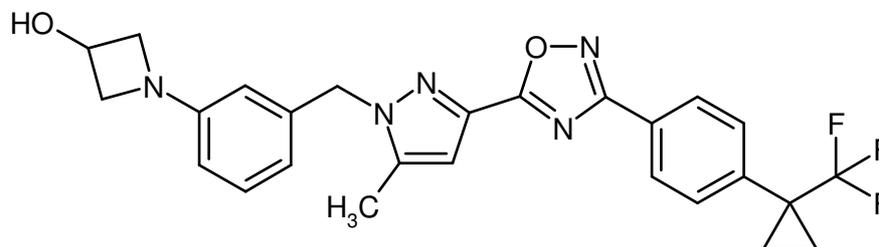
Una mezcla de 2,0 g (4,17 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, 1,95 g (6,26 mmol) del compuesto del ejemplo 8A, 256 mg (0,280 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 398 mg (0,835 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (X-Phos) y 2,72 g (8,35 mmol) de carbonato de cesio en 20 ml de DMF anhidro se calentó hasta 120 °C bajo argón en un horno de microondas (Biotage Initiator, control dinámico de la potencia incidente) durante 2,5 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de agua, que se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y finalmente se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo que quedó se disolvió en 40 ml de THF, y se añadieron 6,3 ml (6,26 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) en THF. Después de haber agitado esta mezcla a TA durante 1 h, esta se sometió a tratamiento acuoso del mismo modo que se ha descrito antes. El residuo que quedó se purificó por filtración con succión a través de 200 g de gel de sílice con 2:1 (3 litros) → 1:1 (3 litros) ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. Después de concentrar y secar bajo alto vacío, se obtuvieron 1,56 g (79 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,25 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (d, 1H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,20 min, m/z = 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

1-(3-[[5-Metil-3-(3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil]azetidín-3-ol



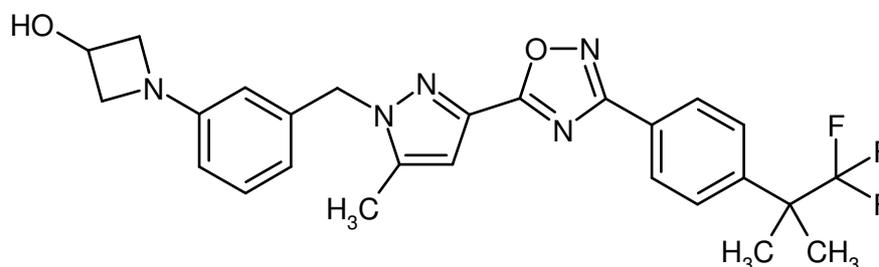
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1, se usaron 500 mg (0,993 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 464 mg (1,49 mmol) del compuesto del ejemplo 8A obteniendo 289 mg (58 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Aquí fue posible obviar la etapa del segundo componente del procedimiento (ruptura del éter de sililo con TBAF), puesto que el grupo protector ya se había desprendido en el curso de la etapa del primer componente. El producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, eluyente: 1:1 ciclohexano/acetato de etilo) y posterior agitación extractiva en una mezcla de 25 ml de pentano, 1 ml de éter diisopropílico y 125 µl de diclorometano.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,19 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01 (d, 1H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H).

- 15 CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,26 min, m/z = 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

1-{3-[[5-Metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil]azetidín-3-ol



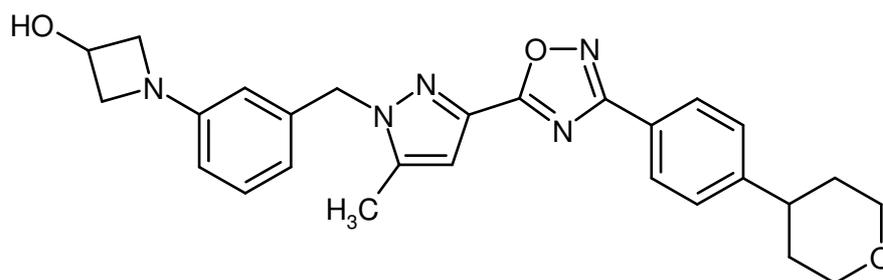
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1, se usaron 150 mg (0,297 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 139 mg (0,445 mmol) del compuesto del ejemplo 8A obteniendo 68 mg (46 % del teórico) del compuesto del epígrafe. El tiempo de reacción en la etapa del primer componente del procedimiento fue aquí de 1 h. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 13). Se obtuvo la base libre a partir de la sal formiato resultante del compuesto del epígrafe por filtración de una solución metanólica de la sal a través de un cartucho de hidrogenocarbonato (de Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol). La purificación final se efectuó por agitación extractiva en una mezcla de 3 ml de pentano y unas gotas de éter diisopropílico.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,20 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, 1H), 1,62 (s, 6H).

- 30 CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,27 min, m/z = 498 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

1-{3-[[5-Metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil]azetidín-3-ol



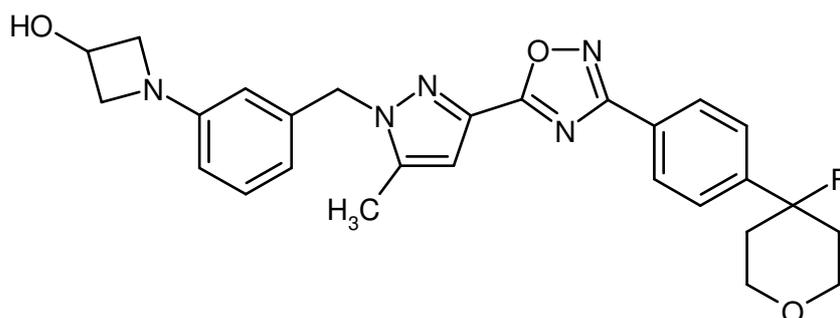
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, se usaron 150 mg (0,313 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 146 mg (0,469 mmol) del compuesto del ejemplo 8A obteniendo 77 mg (52 % del teórico) del compuesto del epígrafe

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,17 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,63 (dd, 2H), 3,55 (dt, 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,26 (s, ancho, 4H), 1,91-1,78 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,27 min, m/z = 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

- 10 1-{3-[(3-{3-[4-(4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}azetidín-3-ol



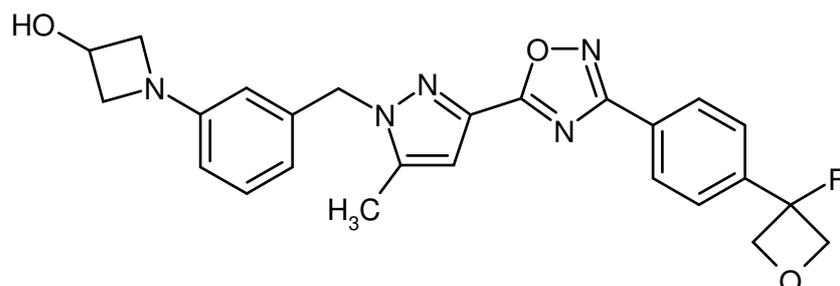
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, se usaron 150 mg (0,302 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 141 mg (0,452 mmol) del compuesto del ejemplo 8A obteniendo 62 mg (42 % del teórico) del compuesto del epígrafe

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,23 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,13 (dd, 2H), 4,00-3,87 (m, 4H), 3,63 (dd, 2H), 2,27 (d, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,28 min, m/z = 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6

- 20 1-{3-[(3-{3-[4-(3-Fluorooxetan-3-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}azetidín-3-ol



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, se usaron 150 mg (0,320 mmol) del compuesto del

ejemplo 6A y 149 mg (0,479 mmol) del compuesto del ejemplo 8A obteniendo 60 mg (39 % del teórico) del compuesto del epígrafe

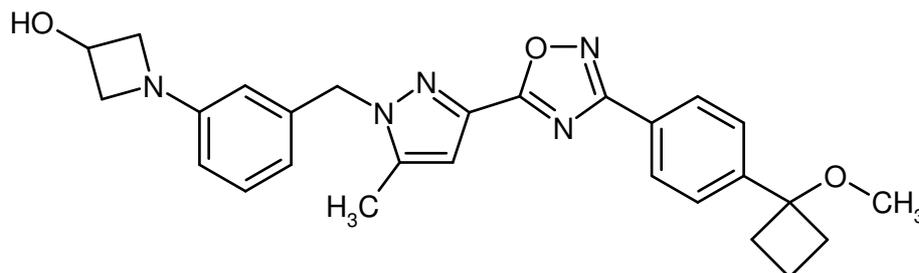
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,29 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,06 (dd, 2H), 5,00 (dd, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 2,29 (d, 1H), 2,27 (s, 3H).

5

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,22 min, m/z = 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

1-{3-[(3-{3-[4-(1-Metoxiciclobutil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}azetidín-3-ol



10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, se usaron 150 mg (0,313 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 146 mg (0,469 mmol) del compuesto del ejemplo 8A obteniendo 53 mg (36 % del teórico) del compuesto del epígrafe

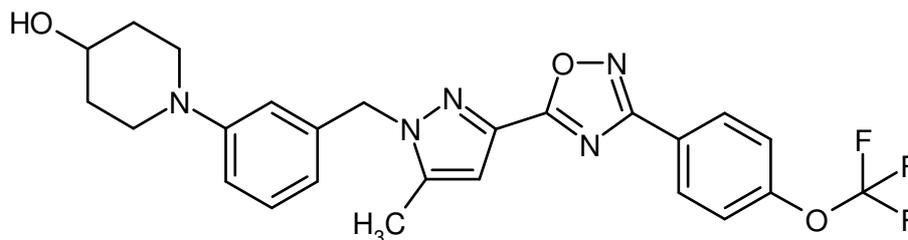
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,22 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).

15

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,21 min, m/z = 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

1-{3-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}piperidín-4-ol



20 Una mezcla de 150 mg (0,313 mmol) del compuesto del ejemplo 1A, 63 mg (0,626 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 19 mg (0,021 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 30 mg (0,063 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos) y 254 mg (0,782 mmol) de carbonato de cesio en 3 ml de DMF anhidro se agitó a 80 °C bajo argón durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se filtró a través de un poco de Celite y el filtrado se separó entonces en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento 11). Después de concentrar las fracciones de producto y secar a alto vacío, se obtuvieron 36 mg (23 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

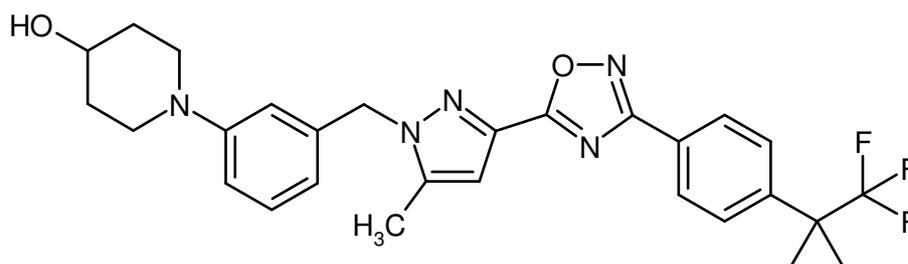
25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,27 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,90 (dt, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 3H).

30 CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,18 min, m/z = 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

1-(3-{[5-Metil-3-(3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}piperidín-4-ol



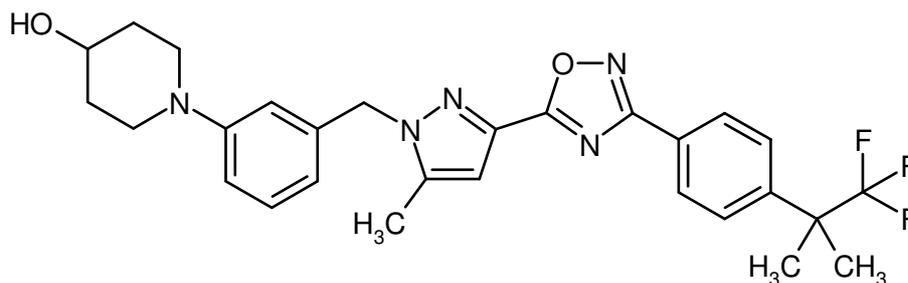
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, se usaron 125 mg (0,248 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 50 mg (0,497 mmol) de 4-hidroxipiperidina obteniendo 20 mg (16 % del teórico) del compuesto del epígrafe. La etapa del primer componente del procedimiento se efectuó aquí a una temperatura de reacción de 130 °C. La purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo por el procedimiento 11

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,18 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 2,90 (dt, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 3H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 4, IEPpos): Tr = 1,39 min, m/z = 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 10**

1-{3-[(5-Metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]piperidin-4-ol



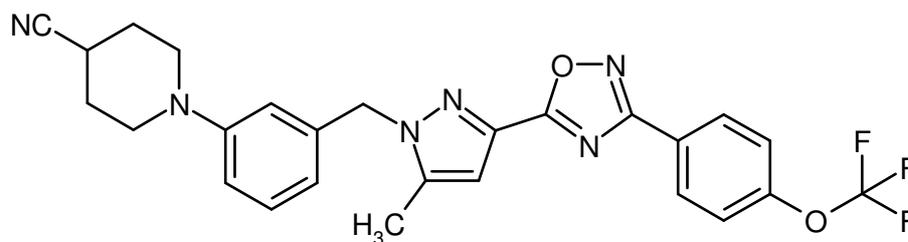
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 9, se usaron 125 mg (0,247 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 50 mg (0,495 mmol) de 4-hidroxipiperidina obteniendo 16 mg (12 % del teórico) del compuesto del epígrafe

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,20 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,90 (dt, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,43 (d, 1H).

20 CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,20 min, m/z = 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

1-{3-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]piperidin-4-carbonitrilo



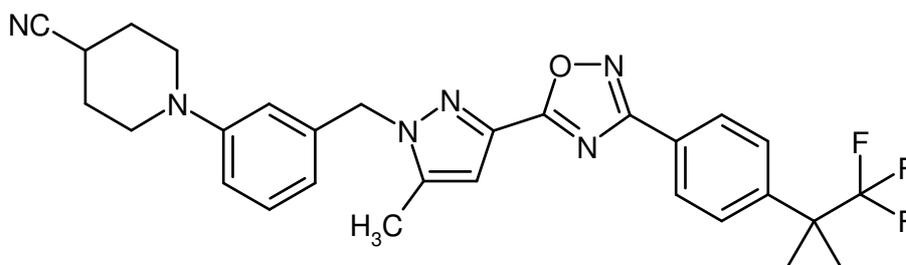
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8, se usaron 150 mg (0,313 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 69 mg (0,626 mmol) de 4-cianopiperidina obteniendo 68 mg (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,26 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,92 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento 2, IEPpos): Tr = 2,79 min, m/z = 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

- 5 1-(3-[[5-Metil-3-(3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil]piperidin-4-carbonitrilo



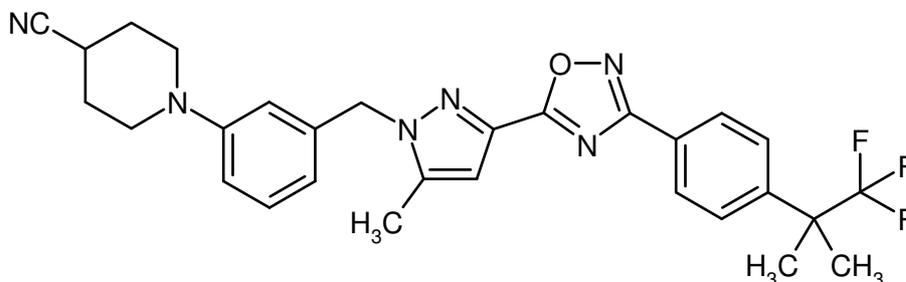
- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 9, se usaron 50 mg (0,099 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 22 mg (0,199 mmol) de 4-cianopiperidina obteniendo 23 mg (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,19 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,37 min, m/z = 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 **Ejemplo 13**

1-(3-[[5-Metil-3-(3-{4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil]piperidin-4-carbonitrilo



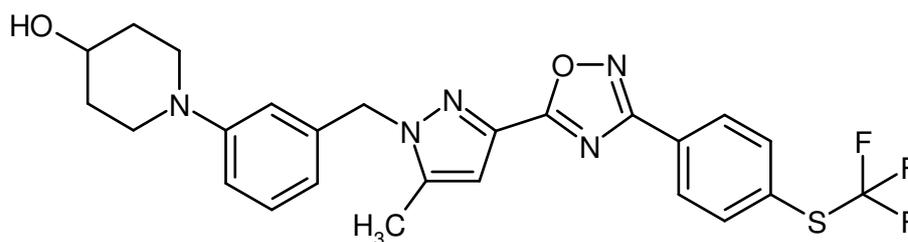
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 9, se usaron 125 mg (0,247 mmol) del compuesto del ejemplo 3A y 55 mg (0,495 mmol) de 4-cianopiperidina obteniendo 66 mg (50 % del teórico) del compuesto del epígrafe

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8,20 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,63 (s, 6H).

- 25 CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,38 min, m/z = 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14

1-(3-[[5-Metil-3-(3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil]piperidin-4-ol



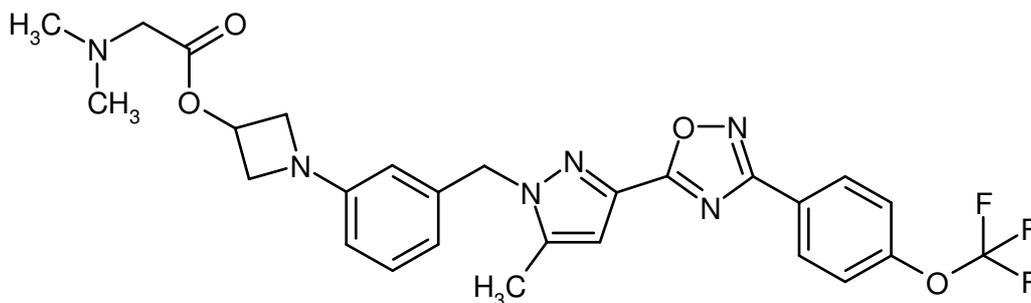
Una mezcla de 500 mg (1,01 mmol) del compuesto del ejemplo 10A, 514 mg (1,51 mmol) del compuesto del ejemplo 9A, 92 mg (0,101 mmol) de tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0), 96 mg (0,202 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (X-Phos) y 194 mg (2,02 mmol) de *tert*-butóxido sódico en 10 ml de tolueno se calentó hasta 80 °C bajo argón en un horno de microondas (Biotage Initiator, control dinámico de la potencia incidente) durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de agua, que se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y finalmente se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante, que era el intermedio protegido con sililo correspondiente, se purificó por medio de MPLC (aproximadamente 70 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano → 5:1 ciclohexano/acetato de etilo). A continuación, este producto se disolvió en 3,5 ml de THF, y se añadieron 3,5 ml (3,5 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) en THF. Después de haber agitado esta mezcla a TA durante 20 min, esta se concentró en un evaporador rotatorio. El compuesto del epígrafe se aisló por medio de MPLC (aproximadamente 20 g de gel de sílice, eluyente: 2:1 → 1:3 ciclohexano/acetato de etilo). Después de concentrar y secar, el producto se agitó de nuevo una vez con pentano/éter dietílico. Se obtuvieron así 65 mg (12 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,27 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 2,90 (dt, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 3H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 1,25 min, m/z = 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

N,N-dimetilglicinato de 1-{3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-*H*-pirazol-1-il)metil]fenil]azetidín-3-ilo



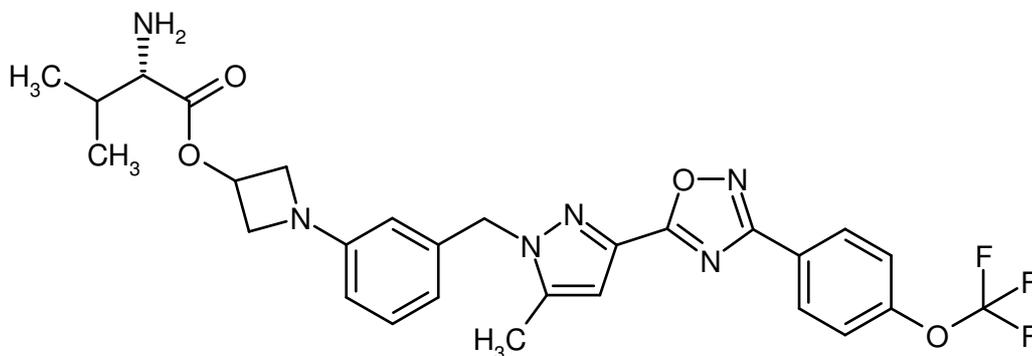
Se añadieron 86 mg (0,70 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 671 mg (3,50 mmol) de EDC a una solución de 550 mg (1,17 mmol) del compuesto del ejemplo 1 y 361 mg (3,50 mmol) de *N,N*-dimetilglicina en 11 ml de diclorometano. Después de haber agitado la mezcla de reacción a TA durante 8 h, se eliminaron todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se recogió en 200 ml de acetato de etilo y se lavó una vez con aproximadamente 100 ml de agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el producto se aisló por medio de MPLC (aproximadamente 30 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina 25:25:1). Se obtuvo una primera fracción de 328 mg del compuesto del epígrafe. Se obtuvieron otros 115 mg del compuesto del epígrafe a partir de una segunda fracción, todavía contaminada por recristalización en éter ciclopentil metílico. Se obtuvieron así un total de 443 mg (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Otra recristalización en éter diisopropílico/éter ciclopentil metílico (2:1, 1,5 ml por 100 mg) dio el compuesto del epígrafe con un punto de fusión de 117 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,26 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,38-5,32 (m, 1H), 4,21 (dd, 2H), 3,79 (dd, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 6, IEPpos): Tr = 0,95 min, m/z = 557 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

L-valinato de (S)-1-{3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}azetidín-3-ilo



5

Se añadieron a 0 °C 25 ml de ácido trifluoroacético (TFA) a una solución de 965 mg (1,44 mmol) del compuesto del ejemplo 11A en 45 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se eliminaron todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se disolvió de nuevo en 500 ml de diclorometano. El producto se lavó dos veces con aproximadamente 100 ml cada vez de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, luego una vez con 100 ml de agua y finalmente una vez con 100 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante (780 mg) se agitó en una mezcla de 40 ml de pentano, 2 ml de éter diisopropílico y unas gotas de diclorometano. Después de haber separado el sólido por filtración con succión y se secó bajo alto vacío, se obtuvieron así 659 mg (80 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10

15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,27 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,32 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

CL/EM (procedimiento 14, IEPpos): Tr = 0,96 min, m/z = 571 [M+H]⁺.

20 B. Evaluación de la actividad farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos según la invención se puede demostrar mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, como sabe el experto en la técnica. La utilidad de las sustancias según la invención se pueden ilustrar a modo de ejemplo mediante experimentos celulares *in vitro* (tumor) y modelos tumorales *in vivo* tal como se describe más adelante. La conexión entre una inhibición de la actividad de transcripción del HIF y la inhibición del crecimiento tumoral se demuestra mediante numerosos estudios descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo Warburg, 1956; Semenza, 2007).

25

B-1. Ensayo de la HIF-luciferasa

Se transfectaron de forma estable células HCT 116 con un plásmido que contenía un indicador de luciferasa controlado por una secuencia sensible a HIF. Estas células se sembraron en placas de microvaloración [20 000 células/cavidad en medio RPMI 1640 con suero de ternera fetal (FCS) al 10 % y 100 µg/ml de higromicina]. Estas se incubaron durante la noche en condiciones convencionales (5 % de CO₂, 21 % de O₂, 37 °C, humectado). A la mañana siguiente las células se incubaron con diferentes concentraciones de las sustancias de ensayo (0-10 µmol/l) en una cámara de hipoxia (O₂ al 1 %). Después de 24 h, se añadió el reactivo Bright Glo (Promega, Wisconsin, Estados Unidos) siguiendo las instrucciones del fabricante y después de 5 minutos se midió la luminiscencia. Las células que se incuban en normoxia sirvieron como controles de referencia.

35

En la siguiente tabla se presentan los valores de CI₅₀ de este ensayo para ejemplos de trabajo representativos:

Ejemplo Nº	CI ₅₀ [nmol/l]
1	0,7
2	0,6
3	0,6
8	0,6
9	0,5
10	0,4
11	0,4
12	0,3
13	0,3
14	0,5

El compuesto 5-[5-metil-1-(4-metilbencil)-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol, descrito como ejemplo 1 en el documento WO 2008/141731-A2, que, a diferencia de los compuestos según la invención, no tiene un sustituyente de heterociclilo en el grupo de cabeza de bencilo, muestra un valor de CI₅₀ en este ensayo de 30 nmol/l.

B-2. Supresión de los genes objetivo de HIF *in vitro*:

Se incubaron células de carcinoma bronquial humano (H460 y A549) durante 16 h con concentraciones variables de las sustancias de ensayo (1 nM a 10 μM) en condiciones normóxicas y a una presión parcial de oxígeno al 1 % (véase ensayo de HIF-luciferasa). El RNA total se aisló de las células y se transcribió en ADNc y se analizó la expresión del ARNm de genes diana de HIF mediante PCR a tiempo real. Las sustancias de ensayo activas disminuyen ya la expresión de ARNm de los genes diana de HIF en comparación con células no tratadas en condiciones normóxicas, pero sobre todo en condiciones hipóxicas.

B-3. Modelo de xenoinjerto tumoral humano:

Se usaron modelos de xenoinjerto tumoral humano en ratones inmunodeficientes para evaluar las sustancias. Para ello, se cultivaron células tumorales *in vitro* y se implantaron subcutáneamente, o se transplantaron subcutáneamente adicionalmente partes tumorales de xenoinjerto. Los animales se trataron por terapia oral, subcutánea o intraperitoneal después de que se hubiera establecido el tumor. La actividad de las sustancias de prueba se analizó en monoterapia y en terapia de combinación con otra sustancia farmacológica activa. Además, se caracterizó la potencia inhibidora tumoral de las sustancias de ensayo sobre tumores de tamaño avanzado (aproximadamente 100 mm²). El estado de salud de los animales se comprobó diariamente, y se llevaron a cabo los tratamientos según las regulaciones de protección animal. El área tumoral se midió con calibres de portaobjetos (longitud L, anchura A = dimensión más corta). El volumen de tumor se calculó a partir de la fórmula $(L \times A^2)/2$. La inhibición de crecimiento tumoral se determinó al final del estudio como la relación T/C entre las áreas tumorales o los pesos tumorales y como el valor de TGI (inhibición de crecimiento tumoral, calculado a partir de la fórmula $[1 - (T/C)] \times 100$) (T = tamaño tumoral en el grupo tratado; C = tamaño tumoral en el grupo control no tratado).

La influencia de las sustancias de ensayo en la arquitectura de vasos del tumor y el flujo sanguíneo dentro del tumor se identificó usando microtomografía computerizada y microestudios de ultrasonidos en ratones que tenían tumores tratados o no tratados.

C. Determinación de parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos según la invención después de administración intravenosa o peroral se pueden determinar como sigue:

La sustancia que se desea examinar se administró a animales (por ejemplo ratones o ratas) por vía intravenosa en forma de solución (por ejemplo en el plasma correspondiente con una pequeña adición de DMSO o en una mezcla de PEG/etanol/agua), y la administración peroral se realizó en forma de solución (por ejemplo en mezclas soluto/etanol/agua o PEG/etanol/agua) o en forma de suspensión (por ejemplo en tilosa), en cada caso mediante

una sonda gástrica. Después de la administración de la sustancia, se extrajo sangre de los animales en tiempos fijados. La sangre se heparinizó, después se obtuvo el plasma de la misma por centrifugación. La sustancia se cuantificó analíticamente en el plasma por CL/EM-EM. A partir de las representaciones de concentración en plasma/tiempo determinadas de este modo, usando un patrón interno y usando un programa informático validado, se calcularon los parámetros farmacocinéticos, tales como AUC (área bajo la curva de concentración /tiempo), C_{max} (concentración en plasma máxima) $T_{1/2}$ (semivida) y V_{ss} (volumen de distribución), CL (eliminación) y la biodisponibilidad absoluta y la relativa F y F_{rel} (comparación de administración i.v/oral o comparación entre suspensión y solución después de la administración oral).

Para determinar el principio activo liberado de un compuesto profármaco, el profármaco se administró por vía bien intravenosa o peroral, tal como se ha descrito anteriormente, y se cuantificaron en el plasma procesado las concentraciones del profármaco y del principio activo liberado.

C-1. Parámetros farmacocinéticos después de administración intravenosa en ratas:

La sustancia que se desea examinar se administró por vía intravenosa a ratas, en cada caso en cantidades entre 0,3 y 1,0 mg/kg en forma de solución en plasma que contenía hasta el 2 % de DMSO. Los parámetros cinéticos determinados para los ejemplos de trabajo 1 y 14 se muestran a continuación a modo de ejemplo para los compuestos de la invención [CL_{plasma} = eliminación plasmática]:

Ejemplo Nº	$t_{1/2}$ [h]	CL_{plasma} [l/h/kg]	V_{ss} [l/kg]
1	6,8	1,6	12
14	8,2	0,72	7,8

El compuesto 5-[5-metil-1-(4-metilbencil)-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol, descrito como ejemplo 1 en el documento WO 2008/141731-A2, que, a diferencia de los compuestos según la invención, no posee un sustituyente heterociclilo en el grupo de cabeza de bencilo, muestra los datos siguientes para estos parámetros después de administración intravenosa en ratas: $t_{1/2} = 30$ h, $CL_{plasma} = 0,4$ l/h/kg, $V_{ss} = 6,9$ l/kg.

C-2. Parámetros farmacocinéticos después de administración peroral en ratas:

La sustancia que se desea examinar se administró por vía peroral a ratas, en cada caso en cantidades de entre 1 y 3 mg/kg en forma de solución en soluto/etanol/agua (40:10:50 ó 40:20:40). Los parámetros cinéticos determinados para el ejemplo de trabajo 1 se muestran a continuación, a modo de ejemplo, para los compuestos de la invención [AUC_{norm} = dosis-exposición normalizada (área bajo la curva de concentración/tiempo)]:

Ejemplo Nº	$t_{1/2}$ [h]	AUC_{norm} [kg·h/l]	F [%]
1	12	0,43	68
1 a 15	6	0,35	51

La segunda fila de esta tabla presenta los parámetros farmacocinéticos para el ejemplo 1, obtenidos después de administración peroral del compuesto profármaco del ejemplo 15 (1 mg/kg de sustancia cristalina como suspensión de tilosa en agua). El propio compuesto profármaco no fue detectable en ninguno de los tiempos examinados en el plasma de las ratas.

El compuesto 5-[5-metil-1-(4-metilbencil)-1*H*-pirazol-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol, descrito como ejemplo 1 en el documento WO 2008/141731-A2, que, a diferencia de los compuestos según la invención, no posee un sustituyente heterociclilo en el grupo de cabeza de bencilo, muestra los datos siguientes para estos parámetros después de administración peroral en ratas: $t_{1/2} = 29$ h, $AUC_{norm} = 1,9$ kg·h/l, $F = 74$ %.

D. Determinación de las características de estabilidad

La estabilidad de los compuestos profármaco según la invención con respecto a la hidrólisis no específica y en plasma se puede determinar en las pruebas descritas a continuación:

D-1. Determinación de la estabilidad de la hidrólisis dependiente del pH:

Se pesaron 0,3 mg de la sustancia de ensayo (profármaco) en un vial de HPLC de 2 ml y se añadieron 0,6 ml de

- 5 acetronitrilo o una mezcla de acetronitrilo/DMSO (con hasta el 20 por ciento en volumen de DMSO). Para disolver la sustancia, el recipiente de muestra se dispuso en un baño de ultrasonidos durante aproximadamente 10 segundos. A continuación, se añadió 1,0 ml de la solución tampón acuosa particular (soluciones acuosas disponibles comercialmente de pH 2, 4, 6,5, 8 y 10) y la muestra se trató de nuevo en el baño de ultrasonidos. Durante un periodo de 24 horas a 37 °C, se analizaron 5 µl de la solución de muestra por HPLC cada hora para determinar su contenido de profármaco no modificado o principio activo liberado del mismo por hidrólisis. La cuantificación se realizó mediante porcentajes de área de los picos de HPLC correspondientes.

Los valores de estabilidad a pH 6,5 se listan a continuación para el ejemplo de trabajo 15:

Tiempo [h]	% de ejemplo 15 profármaco	% de ejemplo 1 principio activo
0	94	3
2	91	7
4	87	10
6	84	13
12	73	22
24	56	35

- 10 Como función del pH, se obtuvieron los siguientes valores para el ejemplo de trabajo 15 después de 12 h:

pH	% de ejemplo 15 profármaco	% de ejemplo 1 principio activo
2	89	6
4	89	9
6,5	73	22
8	64	30
10	0	78

D-2. Determinación de la estabilidad en plasma *in vitro*:

- 15 Se pesó 1 mg de la sustancia de ensayo en un vial de 2 ml de HPLC, y se añadieron 1,5 ml de DMSO y 1 ml de agua. Para disolver la sustancia, el recipiente de muestra se dispuso en un baño de ultrasonidos durante aproximadamente 10 segundos. Se añadieron 0,5 ml de plasma de rata o humano a 0,5 ml de esta solución a 37 °C. La muestra se agitó y se tomaron aproximadamente 10 µl para un primer análisis (tiempo t_0). En un periodo de hasta 2 horas después del comienzo de la incubación se tomaron 46 partes alícuotas adicionales para la cuantificación. La muestra se mantuvo a 37 °C durante el período de la prueba. La caracterización y la cuantificación se realizaron mediante HPLC.

- 20 Los valores de estabilidad en plasma de rata se presentan a continuación para el ejemplo de trabajo 15:

Tiempo [h]	% de ejemplo 15 profármaco	% de ejemplo 1 principio activo
0	95	5
0,5	87	11
1	80	14
1,5	72	19

Tiempo [h]	% de ejemplo 15 profármaco	% de ejemplo 1 principio activo
2	69	20
4	52	32

En plasma humano, se obtuvieron los siguientes valores para el ejemplo de trabajo 15:

Tiempo [h]	% de ejemplo 15 profármaco	% de ejemplo 1 principio activo
0	97	3
0,5	96	6
1	93	7
1,5	91	9
2	89	11
4	81	18

E. Ejemplos de trabajo para composiciones farmacéuticas

- 5 Los compuestos según la invención se pueden convertir en formulaciones farmacéuticas como sigue:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

- 10 Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

- 15 Se granula la mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón de maíz con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos convencional (para las dimensiones del comprimido véase anteriormente). El valor de guía usado para la compresión es una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión para administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

- 20 Una única dosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Producción:

Se suspende el Rhodigel en etanol y se añade el compuesto según la invención a la suspensión. El agua se añade con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que el Rhodigel se ha terminado de hinchar.

Solución para administración oral:

- 25 Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis única de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Producción:

El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato mientras se agita. La operación de agitación se continúa hasta que se completa la disolución del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

- 5 El compuesto según la invención se disuelve a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se somete a filtración estéril y se dispensa en recipientes de inyección estériles apirógenos.

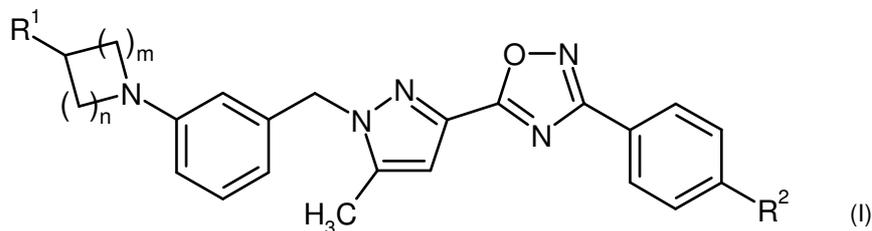
F. Bibliografía

- 10 • Informe Globocan 2002
IARC International Agency for Research on Cancer: *Globocan 2002*,
<http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>
- American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005
15 American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2007*,
http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2007.asp
- Gibbs JB, 2000
Gibbs JB: Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research, *Science* **2000**, 287 (5460), 1969-1973.
- Semenza and Wang, 1992
20 Semenza GL, Wang GL: A nuclear factor induced by hypoxia via *de novo* protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation, *Mol. Cell. Biol.* **1992**, 12 (12), 5447-5454.
- Wang and Semenza, 1995
25 Wang GL, Semenza GL: Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270 (3), 1230-1237.
- Wang, Jiang *et al.*, 1995
Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL: Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension, *PNAS* **1995**, 92 (12), 5510-5514.
- Jiang, Rue *et al.*, 1996
30 Jiang BH, Rue E, Wang GL, Roe R, Semenza GL: Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271 (30), 17771-17778.
- Makino, Cao *et al.*, 2001
Makino Y, Cao R, Svensson K, Bertilsson G, Asman M, Tanaka H, Cao Y, Poellinger L: *Nature* **2001**, 414 (6863), 550-554.
- 35 • Jiang, Semenza *et al.*, 1996
Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, Marti HH: Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension, *Am. J. Physiol.* **1996**, 271, 1172-1180.
- Maxwell, Wiesener *et al.*, 1999
40 Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Ratcliffe PJ: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis, *Nature* **1999**, 399 (6733), 271-275.
- Hirota and Semenza, 2006

- Hirota K, Semenza GL: Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2006**, 59 (1), 15-26.
- Chen, Zhao *et al.*, 2003
- 5 Chen J, Zhao S, Nakada K, Kuge Y, Tamaki N, Okada F, Wang J, Shindo M, Higashino F, Takeda K, Asaka M, Katoh H, Sugiyama T, Hosokawa M, Kobayashi M: Dominant-negative hypoxia-inducible factor-1alpha reduces tumorigenicity of pancreatic cancer cells through the suppression of glucose metabolism, *Am. J. Pathol.* **2003**, 162 (4), 1283-1291.
- Stoeltzing, McCarty *et al.*, 2004
- 10 Stoeltzing O, McCarty MF, Wey JS, Fan F, Liu W, Belcheva A, Bucana CD, Semenza GL, Ellis LM: Role of hypoxia-inducible factor-1alpha in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation, *J. Natl. Cancer Inst.* **2004**, 96 (12), 946-956.
- Li, Lin *et al.*, 2005
- 15 Li L, Lin X, Staver M, Shoemaker A, Semizarov D, Fesik SW, Shen Y: Evaluating hypoxia-inducible factor-1alpha as a cancer therapeutic target via inducible RNA interference *in vivo*, *Cancer Res.* **2005**, 65 (16), 7249-7258.
- Mizukami, Jo *et al.*, 2005
- Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, Gala M, Li J, Zhang X, Zimmer MA, Iliopoulos O, Zukerberg LR, Kohgo Y, Lynch MP, Rueda BR, Chung DC: Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1alpha-deficient colon cancer cells, *Nat. Med.* **2005**, 11 (9), 992-997.
- 20 • Li, Shi *et al.*, 2006
- Li J, Shi M, Cao Y, Yuan W, Pang T, Li B, Sun Z, Chen L, Zhao RC: Knockdown of hypoxia-inducible factor-1alpha in breast carcinoma MCF-7 cells results in reduced tumor growth and increased sensitivity to methotrexate, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 342, 1341-1351.
- Semenza, 2007
- 25 Semenza GL: *Drug Discov. Today* **2007**, 12 (19-20), 853-859.
- Weidemann and Johnson, 2008
- Weidemann A, Johnson RS: *Cell Death and Differentiation* **2008**, 15, 621-627.
- Aiello *et al.*, 1994
- Aiello *et al.*: *New Engl. J. Med.* **1994**, 331, 1480.
- 30 • Peer *et al.*, 1995
- Peer *et al.*: *Lab. Invest.* **1995**, 72, 638.
- Lopez *et al.*, 1996
- Lopez *et al.*: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1996**, 37, 855.
- Warburg, 1956
- 35 Warburg O: *Science* **1956**, 123 (3191), 309-314.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)

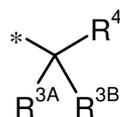


en la que

- 5 m representa los números 1 o 2,
 n representa los números 1, 2 o 3,
 R¹ representa hidroxilo o ciano,

y

- 10 R² representa trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfonilo, pentafluorosulfanilo o un grupo de la fórmula



en la que

- * indica el sitio de unión al anillo fenilo,
 R^{3A} y R^{3B} significan cada uno independientemente flúor o metilo
 15 o
 están unidos uno con otro y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, oxetano-3,3-diilo o tetrahidro-2*H*-piran-4,4-diilo,

y

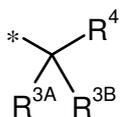
- 20 R⁴ significa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo o metoxi,
 así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

2. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que m y n representan cada uno independientemente los números 1 o 2,

- R¹ representa hidroxilo o ciano,

25 y

- R² representa trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo o un grupo de la fórmula



en la que

* indica el sitio de unión al anillo fenilo,

R^{3A} y R^{3B} significan ambos metilo o están unidos uno con otro y, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, oxetano-3,3-diilo o tetrahidro-2H-piran-4,4-diilo,

5 y

R⁴ significa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

3. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en la que m y n representan ambos el número 1 o el número 2,

10 R¹ representa hidroxilo o ciano,

y

R² representa trifluorometoxi o un grupo de las fórmulas



en la que

15 * indica el sitio de unión al anillo fenilo,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

4. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que

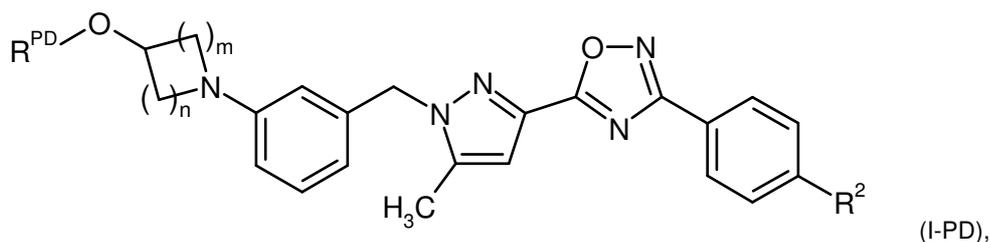
R¹ representa hidroxilo,

y

20 m, n y R² tienen cada uno los significados indicados en las reivindicaciones 1, 2 o 3,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

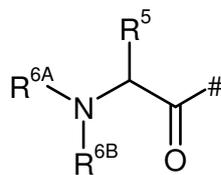
5. Compuesto de la fórmula (I-PD)



en la que m, n y R² tienen cada uno los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 4

25 y

R^{PD} representa un grupo profármaco de la fórmula



en la que

indica el sitio de unión al átomo de oxígeno,

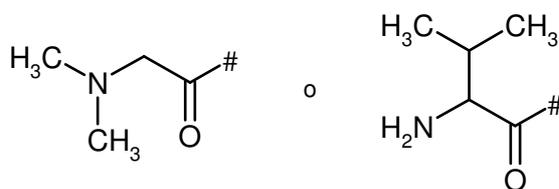
R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

y

- 5 R^{6A} y R^{6B} significan cada uno independientemente hidrógeno o metilo, así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

6. Compuesto de la fórmula (I-PD) según la reivindicación 5, en la que

R^{PD} representa un grupo profármaco de las fórmulas

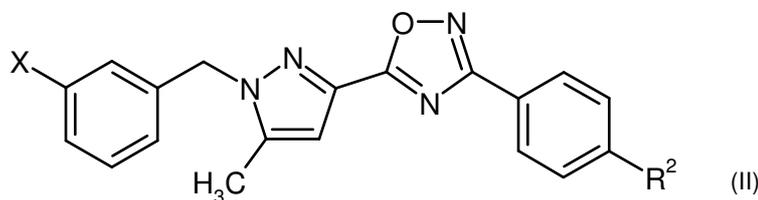


10 en la que

indica el sitio de unión al átomo de oxígeno,

así como las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos.

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** un compuesto de la fórmula (II)

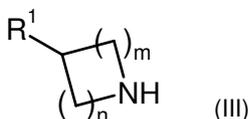


15

en la que R² tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

X representa bromo o yodo,

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y de una base, se acopla con un compuesto de la fórmula (III)

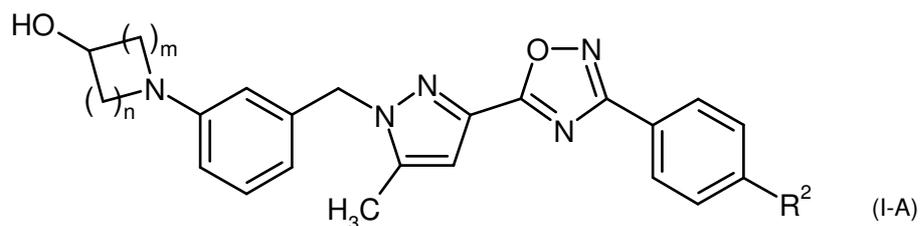


20

en la que m, n y R¹ tienen cada uno los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se separan dado el caso en los enantiómeros y/o los diastereoisómeros de los mismos y/o se convierten con los (i) disolventes y/o los (ii) ácidos apropiados en los solvatos, las sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.

- 25 8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I-PD) como se define en las reivindicaciones 5 y 6, **caracterizado por que** un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que m, n y R² tienen cada uno los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 4 se esterifica por procedimientos habituales con un compuesto de la fórmula (VIII)



- 5 o una forma activada de este compuesto en la que R^{PD} tiene el significado indicado en las reivindicaciones 5 o 6, y los compuestos resultantes de la fórmula (I-PD) se separan dado el caso en sus enantiómeros y/o diastereómeros, y/o se convierten con los (i) disolventes y/o las (ii) bases o los ácidos apropiados en los solvatos, las sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.
- 10 9. Compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 10. Compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cancerosas o tumorales.
- 15 11. Compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares isquémicas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmia, ictus, hipertensión pulmonar, enfermedades fibróticas del riñón y el pulmón, psoriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, artritis reumatoide y policitemia de Chuvash.
12. Uso de un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cancerosas o tumorales.
- 20 13. Uso de un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares isquémicas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmia, ictus, hipertensión pulmonar, enfermedades fibróticas del riñón y el pulmón, psoriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, artritis reumatoide y policitemia de Chuvash.
14. Medicamento que comprende un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados.
- 25 15. Medicamento que comprende un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con uno o más principios activos adicionales.
16. Medicamento según las reivindicaciones 14 o 15 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cancerosas o tumorales.
- 30 17. Medicamento según las reivindicaciones 14 o 15 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares isquémicas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmia, ictus, hipertensión pulmonar, enfermedades fibróticas del riñón y el pulmón, psoriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, artritis reumatoide y policitemia de Chuvash.