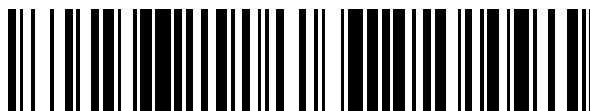


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 765**

51 Int. Cl.:

C07D 263/46	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)	A61K 31/497	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61P 19/00	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01)		
A61K 31/422	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)		
A61K 31/4427	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009 E 09790960 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2321288**

54 Título: **Derivados de oxazol útiles como inhibidores de la AHAG**

30 Prioridad:

04.08.2008 US 137892 P

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

29.05.2014

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**CHOBANIAN, HARRY;
LIN, LINUS S.;
LIU, PING;
CHIODA, MARC D.;
DEVITA, ROBERT J.;
NARGUND, RAVI P. y
GUO, YAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 463 765 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazol útiles como inhibidores de la AHAG

5 **Antecedentes de la invención**

Se desvelan en el presente documento compuestos que inhiben la actividad de la amida hidrolasa de ácidos grasos (AHAG), composiciones que incluyen los compuestos, y métodos para su uso. Los compuestos desvelados en el presente documento como inhibidores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (AHAG) son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos, o afecciones que se beneficiarían de la inhibición de la amida hidrolasa de ácidos grasos y el aumento en amidas de ácidos grasos endógenas.

La amida hidrolasa de ácidos grasos (AHAG) es una enzima que se expresa abundantemente en todo el SNC (Freund y col. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 1017-1066) así como en tejidos periféricos, tales como, por ejemplo, en el páncreas, cerebro, riñón, músculo esquelético, placenta e hígado (Giang, D. K. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 1997, 94, 2238-2242; Cravatt y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2004, 101, 29, 10821-10826). La AHAG hidroliza la familia de amidas de ácidos grasos (AAG) de los lípidos señalizadores endógenos. Las clases generales de las amidas de ácidos grasos incluyen, las N-acil etanol amidas (NAE) y las amidas primarias de ácidos grasos (APAG). Ejemplos de NAE incluyen anandamida (AEA), palmitoil etanol amida (PEA) y oleoil etanol amida (OEA). Un ejemplo de APAG incluye la 9-Z-octadecén amida u oleamida. (McKinney M K y Cravatt B F. 2005. *Annu Rev Biochem* 74: 411-32). Otra clase de la familia de amidas de ácidos grasos de lípidos de señalización endógenos son las N-acil taurinas que también se encuentran elevadas con la eliminación o inhibición de la AHAG y parecen que actúan sobre la familia del receptor transitorio potencial (RTP) de los canales del calcio, aunque sus consecuencias funcionales no están claras aún (Saghatelian A, y col. *Biochemistry.* 2004, 43: 14332-9; Saghatelian A, y col. *Biochemistry,* 2006, 45: 9007-9015). Además de las amidas de ácidos grasos, la AHAG puede también hidrolizar ciertos ésteres de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, el 2-araquidonil glicerol (2-AG) otro endocannabinoide (Mechoulam y col. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 50:83-90; Stella y col. *Nature,* 1997; 388: 773-778; Suguria y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 215: 89-97).

Se espera que la inhibición de la AHAG dé lugar a un incremento en el nivel de anandamida y otras amidas de ácidos grasos. Este aumento en las amidas de ácidos grasos produce un aumento del umbral nociceptivo. Por lo tanto, los inhibidores de la AHAG son útiles en el tratamiento del dolor (Cravatt, BF; Lichtman, AH *Current Opinion in Chemical Biology* 2003, 7, 469-475). Tales inhibidores son útiles en el tratamiento de otros trastornos que se pueden tratar utilizando amidas de ácidos grasos o moduladores de los receptores cannabinoides, tales como por ejemplo, la ansiedad, trastornos del sueño, enfermedad de Alzheimer, y enfermedad de Parkinson, trastornos alimentarios, trastornos metabólicos, trastornos cardiovasculares, y la inflamación (Simon y col *Archives of Gen. Psychiatry,* 2006, 63, 824-830. Kunos, G y col. *Pharmacol Rev* 2006, 58, 389-462). En algunas realizaciones, los compuestos inhibidores de la AHAG pueden restringirse periféricamente o pueden no afectar sustancialmente los trastornos neuronales, tales como por ejemplo, depresión y ansiedad. Finalmente, el agonismo de los receptores cannabinoides también ha demostrado que reduce la progresión de aterosclerosis en modelos animales (véase Steffens y col. *Nature,* 2005, 434, 782-786; y Steffens y col., *Curr Opin. Lipid.,* 2006, 17, 519-526). Por tanto, aumentando el nivel de las amidas de ácidos grasos cannabinérgicas endógenas (por ejemplo, la anandamida) se espera que se trate eficazmente o se reduzca el riesgo de desarrollar aterosclerosis.

La inhibición de la AHAG también da lugar a la elevación de la palmitoil etanol amida que se piensa que funciona, en parte, por medio del receptor activado por proliferadores peroxisomales - α (RAPP- α) para regular múltiples rutas incluyendo, por ejemplo, la percepción dolorosa en afecciones neuropáticas e inflamatorias tales como convulsiones, neurotoxicidad, espasticidad y para reducir la inflamación, por ejemplo, en eczema atópico y artritis (LoVerme J y col. *The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide.* *Mol Pharmacol* 2005, 67,15-19; LoVerme J y col *The search for the palmitoylethanolamide receptor.* *Life Sci* 2005, 77: 1685-1699. Lambert DM y col. *The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents?* *Curr Med Chem* 2002, 9: 663-674; Eberlein B, y col *Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (estudio ATOPA).* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008, 22:73-82. Re G, y col. *Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals.* *Vet J.* 2007 173: 21-30.). Por lo tanto, la inhibición de AHAG es útil para el tratamiento de varias afecciones dolorosas e inflamatorias, tales como osteoartritis, artritis reumatoide, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor musculoesquelético, y fibromialgia.

También se piensa que ciertas amidas de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, OEA, actúan a través del receptor activado por proliferadores peroxisomales - α (PPAR- α) para regular diversos procesos fisiológicos, incluyendo, por ejemplo, la alimentación y la lipólisis. En consonancia, se ha demostrado que el tejido adiposo humano se une y metaboliza endocannabinoides tales como la anandamida y el 2-araquidonil glicerol (véase Spoto y col., *Biochimie* 2006, 88, 1889-1897; y Matias y col., *J. Clin. Endocrin. & Met.,* 2006, 91, 3171-3180). Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la AHAG in vivo da lugar a la reducción de la grasa corporal, el peso corporal, la ingesta calórica, y los niveles de triglicéridos hepáticos. Sin embargo, a diferencia de otros agentes anti-lipídicos que actúan por medio

de los RAPP- α , por ejemplo los fibratos, los inhibidores de la AHAG no producen efectos secundarios adversos tales como sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, disfunción eréctil, y más raramente, anemia, leucopenia, angioedema, y hepatitis (véase, por ejemplo, Muscari y col. *Cardiology*, 2002, 97: 115-121).

5 Muchas amidas de ácidos grasos se producen según se necesitan y se degradan rápidamente por la AHAG. Como resultado, se considera que la hidrólisis por la AHAG es un paso esencial en la regulación de los niveles de amidas de ácidos grasos en el sistema nervioso central así como en los tejidos periféricos y fluidos. La amplia distribución de la AHAG combinada con la amplia diversidad de efectos biológicos de las amidas de ácidos grasos (tanto por mecanismos endocannabinoides como no cannabinoides) sugiere que la inhibición de la AHAG daría lugar a la alteración de los niveles de amidas de ácidos grasos en muchos tejidos y fluidos y puede ser útil para tratar muchas afecciones distintas. Los inhibidores de la AHAG aumentan los niveles de amidas de ácidos grasos endógenas. Los inhibidores de la AHAG bloquean la degradación de endocannabinoides y aumentan los niveles tisulares de estas sustancias endógenas. Los inhibidores de la AHAG pueden utilizarse a este respecto en la prevención y tratamiento de patologías en las que están implicados los cannabinoides endógenos y o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima AHAG.

Las distintas etanol amidas de ácidos grasos tienen diversas e importantes funciones fisiológicas. Como resultado, un inhibidor molecular que inhibiera la actividad enzimática de la AHAG selectivamente permitiría una modulación selectiva de las correspondientes concentraciones celulares y extra-celulares de un sustrato de la AHAG. Los inhibidores de la AHAG que son biológicamente compatibles podrían ser compuestos farmacéuticos eficaces cuando se formularan como agentes terapéuticos para cualquier indicación clínica en la que se desee la inhibición enzimática de la AHAG. En algunas realizaciones, se puede inhibir la actividad de la AHAG en tejidos periféricos. En algunas realizaciones, se pueden utilizar los inhibidores que cruzan sustancialmente la barrera hematoencefálica para inhibir preferentemente la actividad de la AHAG en tejidos periféricos. En algunas realizaciones, los inhibidores de la AHAG que inhiben de manera preferente la actividad de la AHAG en tejidos periféricos pueden minimizar los efectos de la inhibición de la AHAG sobre el sistema nervioso central. En algunas realizaciones, se prefiere inhibir la actividad de la AHAG en tejidos periféricos y minimizar la inhibición de la AHAG en el sistema nervioso central.

El documento WO-A-2004033652 (The Scripps Research Institute) desvela compuestos derivados del oxazol trisustituídos en los que el grupo correspondiente a R^2 es CO-C_{18} alquil y el grupo correspondiente a XR^3 es un ciclo.

Pil'o y col. *Russ J. Gen. Chem.*, 72(11), 2002, 1714-1723, desvela los compuestos de tiazol sustituido recusados en disposición posterior. No se desvela ninguna utilidad farmacéutica.

35 Kreisberg y col., *Tetrahedron Lett.*, 43, 2002, 7393-7396 desvela el otro compuesto recusado posteriormente. Igualmente, no se desvela ninguna utilidad farmacéutica.

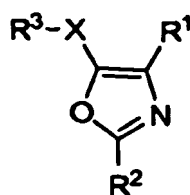
Due y col, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 2005, 103-106 desvela oxazoles disustituídos como inhibidores de la AHAG.

40 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a ciertos derivados del oxazol que son útiles como inhibidores de la Amida Hidrolasa de Ácidos Grasos (AHAG). La invención también trata de formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como principios activos y el uso de los compuestos y sus formulaciones en el tratamiento de ciertos trastornos, incluyendo la osteoartritis, artritis reumatoide, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor musculoesquelético, y fibromialgia, así como el dolor agudo, migraña, trastornos del sueño, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

50 Descripción detallada de la invención.

En un aspecto, la invención se refiere una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de la fórmula I:



I

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es S o SO;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) arilo, y
 (2) HET¹,
 en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵; y en la que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:
- 10 (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
 (d) mono, di o tri-halo O-alquilo C₁₋₄,
 (e) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino,
 (f) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, CN, -CHF₂ y -CF₃,
 (g) -alquil C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o CN,
 (h) -S(O)_nalquilo C₁₋₄,
 (i) -S(O)_nNR⁶R⁷,
 (j) -C(O)-NH-NR⁸R⁹,
 (k) -C(O)-OH,
 (l) -C(O)-O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo,
 (m) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
 (n) -C(O)-alquilo C₁₋₄ opcionalmente mono, di o tri sustituido con halo,
 (o) -C(NR¹²)-NR¹³R¹⁴,
 (p) HET⁴,
 (q) arilo,
 (r) -C(O)-NH-NH-C(O)H,
 (s) -CH₂-C(O)-O-alquilo C₁₋₄, mientras que el CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ u OH,
 (t) -CH₂-C(O)NR¹⁵R¹⁶, mientras que el CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ u OH, y
 (u) -NR¹⁷R¹⁸,

en la que las elecciones (p) y (q) están cada una opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados entre

- 35 (1) halo,
 (2) -CN,
 (3) -OH,
 (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
 (5) -CF₃,
 (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
 (7) -C(O)OH, y
 (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃;
 (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,
 (10) -NH₂,
 (11) Oxo,
 (12) =S,

50 con la condición de que el sustituyente en la elección (q) sea distinto de oxo o =S,
 en la que cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄,

o
 R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹ o R¹⁰ y R¹¹ o R¹³ y R¹⁴ o R¹⁵ y R¹⁶ o R¹⁷ y R¹⁸ o R¹⁹ y R²⁰ se unen juntos para formar un anillo con los átomos a los que están unidos donde se forma un anillo heterocíclico de 5 miembros de 4 a 7 átomos, conteniendo dicho anillo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄ y -S(O)_nalquilo C₁₋₄;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 60 (1) arilo,
 (2) HET³,
 (3) -CH₂-arilo,
 (4) -CH₂-HET³,
 (5) -alquilo C₁₋₆, y
 (6) -cicloalquilo C₃₋₆,
 en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente

entre el grupo que consiste en

- 5 (a) halo,
 (b) -CN,
 (e) -OH,
 (d) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
 (e) -CF₃,
 (f) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
 (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₃ y
 10 (h) -S-arilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ o -O-alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 (1) arilo,
 (2) HET⁵, y
 (3) cicloalquilo C₃₋₆,
 en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- 20 (a) hidroxilo,
 (b) halo,
 (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
 (d) -O-cicloalquilo C₃₋₅,
 (e) -alquilo C₁₋₄,
 25 (f) -O-alquilo C₁₋₄,
 (g) -C(O)CH₃
 (h) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
 (i) mono, di o tri-halo -O-alquilo C₁₋₄, y
 (j) -S(O)_n-alquilo C₁₋₄;

30 en la que arilo es como un sistema de anillos aromático mono o bicíclico; y cada uno de HET¹, HET², HET³, HET⁴ y HET⁵ es independientemente un anillo mono o bicíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático de 5 a 10 miembros, o un N-óxido del mismo, conteniendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos oxo.

35 Dentro de este aspecto, existe un género en el que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40 (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) piridazinilo,
 (4) pirimidilo,
 (5) pirazinilo,
 45 (6) tiazolilo,
 (7) tienilo,
 (8) pirrolilo,
 (9) oxazolilo, y
 (10) oxadiazol;
 50 en el que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, en la que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
 (b) -CN,
 55 (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
 (d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
 (e) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o CN,
 (f) -alquil C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 (h) -S(O)_nalquilo C₁₋₄ en la que n es 0, 1 ó 2,
 60 (i) -S(O)_nNR⁶R⁷,
 (j) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
 (k) HET⁴,
 (l) arilo, y

65 en el que cada una de las elecciones (k) y (l) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados entre

- (1) halo,
 (2) -CN,
 (3) -OH,
 (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
 (5) -CF₃,
 (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
 (7) -C(O)OH,
 (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
 (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

en el que cada uno de R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

Dentro de este género existe un subgénero que consiste en:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) pirimidilo,
 (4) pirazinilo,
 (5) piridazinilo,
 (6) 1,2,4-oxadiazolilo, y
 (7) 1,3,4-oxadiazolilo,
 opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 (b) -S(O)_nalquilo C₁₋₄,
 (c) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
 (d) HET⁴, y
 (e) halo,

en el que HET⁴ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre:

- (1) halo,
 (2) -CN,
 (3) -OH,
 (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
 (5) -CF₃,
 (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
 (7) -C(O)OH, y
 (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
 (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

en el que cada uno de R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

Dentro de este aspecto existe un género en el que:

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo,
 (2) HET³,
 (3) -CH₂arilo, y
 (4) -CH₂HET³,

en el que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) -OH,
 (d) -hidroxilo alquilo C₁₋₄,
 (e) -alquilo C₁₋₄,
 (f) -haloalquilo C₁₋₄, y
 (g) -O alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.

Dentro de este género existe un subgénero en el que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) arilo, y
 (2) HET^3 ,
 en el que R^2 está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
- 10 (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) -OH,
 (d) -hidroxi alquilo C_{1-4} ,
 (e) - CH_3 ,
- 15 (f) - CF_3 , y
 (g) - OCH_3 .

Dentro de este subgénero existe una clase en la que:

20 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) piridazinilo,
 25 (4) pirimidilo,
 (5) pirazinilo,
 (6) tiazolilo,
 (7) oxazolilo,
 (8) pirazolilo,
 30 (9) 1,2,4-oxadiazolilo, y
 (10) 1,3,4-oxadiazolilo,

en la que R^2 está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, -haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo y CN.

35 Dentro de este aspecto existe un género en el que:

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40 (1) arilo, y
 (2) HET^5 ,
 en el que cada una de la elección (1) y (2) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:
- 45 (a) halo,
 (b) -cicloalquilo C_{3-6} ,
 (c) -O-alquilo C_{1-4} ,
 (d) mono, di o tri-halo alquilo C_{1-4} , y
 (e) mono, di o tri-halo -O-alquilo C_{1-4} .

50 Dentro de este género existe un subgénero en el que:

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

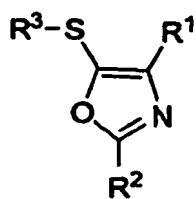
- 55 (1) fenilo,
 (2) pirimidinilo,
 (3) piridilo,

60 en el que R^3 está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C_{1-4} , o -O-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halo.

Dentro de este aspecto existe un género en el que X es S.

Dentro de este aspecto existe un género de la Fórmula

65



Ia

en la que

5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) piridazinilo,
 (4) pirimidilo,
 (5) pirazinilo,
 (6) tiazolilo,
 (7) tienilo,
 (8) pirrolilo,
 (9) oxazolilo, y
 (10) oxadiazol;

en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 20 (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
 (d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
 (e) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o CN,
 25 (f) -alquil C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi,
 (h) -S(O)_nalquilo C₁₋₄ en la que n es 0, 1 ó 2,
 (i) -S(O)_nNR⁶R⁷,
 (j) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
 (k) HET⁴,
 30 (l) arilo, y

en la que cada una de las elecciones (k) y (l) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados entre

- 35 (1) halo,
 (2) -CN,
 (3) -OH,
 (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxi, halo o ciano,
 (5) -CF₃,
 40 (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
 (7) -C(O)OH,
 (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
 (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

45 en la que cada uno de R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo,
 (2) HET³,
 50 (3) -alquilo C₁₋₆, y
 (4) -cicloalquilo C₃₋₆,

en la que la elección R² está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- 55 (a) halo,

- (b) -CN,
 (c) -OH,
 (d) -hidroxi alquilo C₁₋₄,
 (e) -alquilo C₁₋₄,
 (f) haloalquilo C₁₋₄, y
 (g) -O alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo; y

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo, y
 (2) HET⁵,
 en la que cada una de la elección (1) y (2) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
- (a) halo,
 (b) -cicloalquilo C₃₋₆,
 (c) -alquilo C₁₋₄,
 (d) -O-alquilo C₁₋₄,
 (e) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄, y
 (f) mono, di o tri-halo -O-alquilo C₁₋₄.

Dentro de este género existe un subgénero en el que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) pirimidilo,
 (4) pirazinilo,
 (5) piridazinilo,
 (6) 1,2,4-oxadiazolilo, y
 (7) 1,3,4-oxadiazolilo,
 opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en
- (a) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 (b) -S(O)_nalquilo C₁₋₄,
 (c) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
 (d) HET⁴, y
 (e) halo,

en el que HET⁴ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre:

- (1) halo,
 (2) -CN,
 (3) -OH,
 (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
 (5) -CF₃,
 (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
 (7) -C(O)OH, y
 (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
 (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

en el que cada uno de R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) piridazinilo,
 (4) pirimidilo,
 (5) pirazinilo,
 (6) tiazolilo,
 (7) oxazolilo,
 (8) pirazolilo,
 (9) 1,2,4-oxadiazolilo, y

(10) 1,3,4-oxadiazolilo,

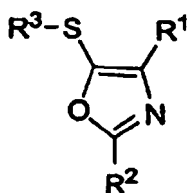
en el que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo y CN; y

5 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
- (2) pirimidilo,
- (3) piridilo,

10 en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo.

Dentro de este género existe un subgénero de la Fórmula



15 **1a**

en la que:

20 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) piridazinilo,
- (4) pirimidilo,
- (5) pirazinilo,

25 en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
- (b) -CN,
- (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
- (d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
- (e) -C(CH₃)₂-OH;

35 R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) piridazinilo,
- (4) pirimidilo,
- (5) pirazinilo,
- (6) pirazolilo,

45 en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo y CN; y

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
- (2) pirimidilo,
- (3) piridilo,

50 en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo.

Dentro de este subgénero existe una clase en la que:

55 13. Una composición .de la reivindicación 12, en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) pirazinilo,

en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
- (b) -CN,
- (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
- (d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
- (e) -C(CH₃)₂-OH;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

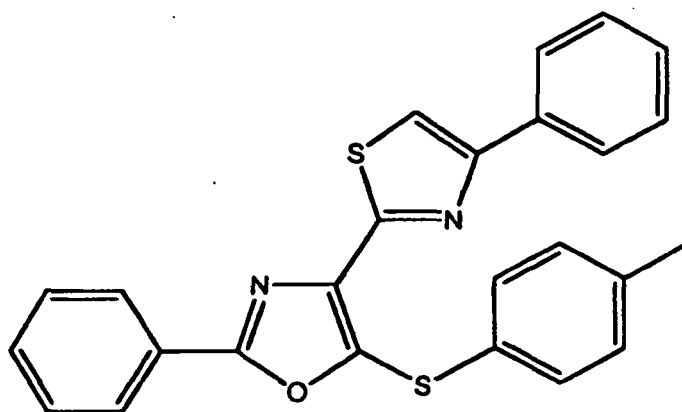
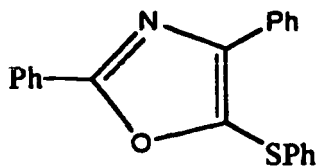
- (1) fenilo,
- (2) piridilo,

en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo y CN; y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

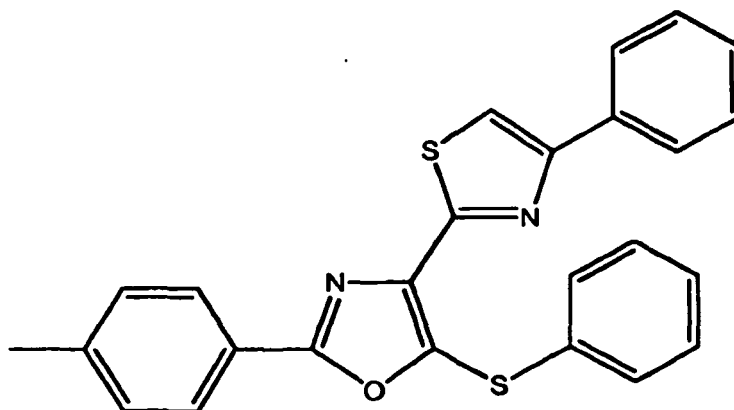
- (1) fenilo,
- (2) pirimidilo,
- (3) piridilo,

en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, distinto de:



35 o



Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se entiende que en el ámbito de esta invención se incluyen todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas, así como los compuestos puros o parcialmente purificados. Se entiende que la presente invención incluye todas estas formas isoméricas de estos compuestos. La fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin una estereoquímica preferida. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología desvelada en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se modifican, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica seguido de separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento a menudo es la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos después pueden convertirse en los enantiómeros puros por escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por procedimientos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, cuyos procedimientos se conocen bien en la técnica. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por procedimientos bien conocidos en la técnica.

La invención se describe usando las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

El término "halógeno" o "halo" incluye F, Cl, Br y I.

El término "alquilo" se refiere a estructuras lineales o ramificadas y combinaciones de las mismas, que tienen el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye metilo, etilo, propilo, 2-propilo, s- y t-butilo, butilo, pentilo, hexilo, 1,1-dimetiletilo.

El término "alcoxi" se refiere a grupos alcoxi de una configuración lineal, ramificada o cíclica que tiene el número indicado de átomos de carbono. Alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

El término "alquiltio" se refiere a grupos alquiltio que tienen el número indicado de átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada o cíclica. Alquiltio C₁₋₆, por ejemplo, incluye metiltio, propiltio, isopropiltio, y similares.

El término "alquenilo" se refiere a estructuras lineales o ramificadas y combinaciones de las mismas, del número indicado de átomos de carbono, que tienen al menos un doble enlace carbono a carbono, donde hidrógeno puede reemplazarse por un doble enlace carbono a carbono adicional. Alquenilo C₂₋₆, por ejemplo, incluye etenilo, propenilo, 1-metiletlenilo, butenilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a estructuras lineales o ramificadas y combinaciones de las mismas, del número indicado de átomos de carbono, que tienen al menos un triple enlace carbono a carbono. Alquinilo C₃₋₆, por ejemplo, incluye propinilo, 1-metiletinilo, butinilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a estructuras mono, bi o tricíclicas, opcionalmente combinadas con estructuras lineales o ramificadas, del número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen

ciclopropilo, ciclopentilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclododecilmétilo, 2-etil-1-biciclo[4,4,0]decilo y similares.

El término "arilo" se define como un sistema de anillos mono o bicíclico aromático e incluye, por ejemplo, fenilo, naftilo, y similares.

5 El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente de 1 a 6 átomos de carbono con un grupo arilo como se ha definido anteriormente sustituido por uno de los átomos de hidrógeno del alquilo, por ejemplo, bencilo y similares.

10 El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a una molécula por un átomo de oxígeno (aril-O) e incluye, por ejemplo, fenoxi, naftoxi y similares.

El término "aralcoxi" se refiere a un grupo aralquilo como se ha definido anteriormente unido a una molécula por un átomo de oxígeno (aralquil-O) e incluye, por ejemplo, benciloxi, y similares.

15 El término "ariltio" se define como un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a una molécula por un átomo de azufre (aril-S) e incluye, por ejemplo, tiofenoxi, tionaftoxi y similares.

20 El término "aroílo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a una molécula por un grupo carbonilo (aril-C(O)-) e incluye, por ejemplo, benzoílo, naftoílo y similares.

El término "aroiloxi" se refiere a un grupo aroílo como se ha definido anteriormente unido a una molécula por un átomo de oxígeno (aroil-O) e incluye, por ejemplo, benzoíloxi o benzoxi, naftoíloxi y similares.

25 El término "HET", tal como en "HET¹", "HET²", "HET³", "HET⁴" y "HET⁵" se define como un anillo aromático, parcialmente aromático o no aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo. Cuando sea aplicable, el grupo Het se definirá que incluye el N-óxido. Preferiblemente, "HET" es un anillo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, por ejemplo, piridina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, isooxazol y similares, o HET es un anillo aromático o parcialmente aromático bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N, por ejemplo, benzofurano, benzotiofeno, indol, piranopirrol, benzopirano, quinolina, benzociclohexilo, naftiridina y similares. "HET" también incluye los siguientes: bencimidazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofitranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilenedioxibenzoílo, tetrahydrofuranoílo y tetrahidrotienilo. En un aspecto, "HET" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidínilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo y oxadiazol;

45 Para cada una de las definiciones anteriores, cada referencia a un grupo es independiente de todas las demás referencias al mismo grupo cuando se hacen referencia en la memoria descriptiva. Por ejemplo, si tanto R¹ como R² son HET, las definiciones de HET son independientes entre sí y R¹ y R² pueden ser grupos HET diferentes, por ejemplo furano y tiofeno.

50 La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para inhibir selectivamente la AHAG les hace útiles para el tratamiento, prevención o reversión de la progresión de varias enfermedades y afecciones inflamatorias y no inflamatorias.

55 Las enfermedades, los trastornos, los síndromes y/o las afecciones, que se beneficiarían de la inhibición de la actividad enzimática de la AHAG incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la depresión, alcoholismo, adicción, suicidio, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, choque, emesis, aborto, implantación embrionaria, choque endotóxico, cirrosis hepática, aterosclerosis, cáncer, lesión traumática craneal, glaucoma, y síndrome de implantación de cemento óseo.

60 Otras enfermedades, trastornos, síndromes y/o afecciones que se beneficiarían de la inhibición de la actividad de la AHAG, incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple, retinitis, esclerosis amiotrófica lateral, encefalitis inducida por el virus de la inmunodeficiencia, trastorno de déficit de atención hiperactivo, dolor, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor no inflamatorio, cistitis hemorrágica dolorosa, obesidad, hiperlipidemia, trastornos metabólicos, alimentación y ayuno, alteraciones del apetito, estrés, memoria, envejecimiento, hipertensión, choque séptico, choque cardiogénico, inflamación intestinal y motilidad, síndrome del colon irritable, colitis, diarrea, ileítis, isquemia, isquemia cerebral, isquemia hepática, infarto de miocardio, excitotoxicidad cerebral, convulsiones,

65

convulsiones febriles, neurotoxicidad, neuropatías, sueño, inducción del sueño, prolongación del sueño, insomnio, y enfermedades inflamatorias. Los trastornos neurológicos y psicológicos que se beneficiarían de la inhibición de la actividad de la AHAG incluyen, por ejemplo, dolor, depresión, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastornos obsesivo compulsivos, estrés, incontinencia urinaria por estrés, trastornos de déficit de atención hiperactivo, esquizofrenia, psicosis, enfermedad de Parkinson, espasticidad muscular, epilepsia, disquinesia, trastornos convulsivos, disritmia circadiana, e insomnio.

Los inhibidores de la AHAG también se pueden utilizar en el tratamiento de varios síndromes, enfermedades, trastornos y afecciones metabólicas, incluyendo, pero sin limitarse a estos, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso, obesidad, aterosclerosis y arterioesclerosis. Los inhibidores de la AHAG son útiles en el tratamiento de varios síndromes dolorosos, enfermedades, trastornos y afecciones, incluyendo, pero sin limitarse, a los caracterizados por dolor no inflamatorio, dolor inflamatorio, dolor neuropático periférico, dolor central, dolor desafiante, dolor nociocectivo crónico, estímulo de receptores nociocectivos, dolor de miembro fantasma o dolor transitorio agudo.

La inhibición de la actividad de la AHAG también se puede utilizar en el tratamiento de varias afecciones que implican inflamación. Estas afecciones incluyen, pero sin limitarse a estas, artritis (tales como la artritis reumatoide, tendinitis de hombro o bursitis, artritis gotosa, y polimialgia reumática), enfermedades inflamatorias específicas de un órgano (tal como tiroiditis, hepatitis, enfermedades inflamatorias del intestino grueso), asma, otras enfermedades autoinmunes (tales como esclerosis múltiple), enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EOPC), rinitis alérgica, y enfermedades cardiovasculares.

En algunos casos, los inhibidores de la AHAG son útiles en la prevención de la degeneración neuronal o para neuroprotección.

Además, se ha demostrado que cuando se reduce o está ausente la actividad de la AHAG, uno de sus sustratos, la anandamida, actúa como sustrato para la COX-2, lo que convierte a la anandamida en prostamida (Weber y col J Lipid. Res. 2004; 45: 757). Las concentraciones de ciertas prostamidas pueden estar elevadas en presencia de un inhibidor de la AHAG. Ciertas prostamidas se asocian con la reducción de la presión intraocular y la hipotensión ocular. Por lo tanto, en una realización, los inhibidores de la AHAG, pueden ser útiles para tratar el glaucoma.

En algunas realizaciones, los inhibidores de la AHAG pueden utilizarse para tratar o reducir el riesgo de EME, que incluyen, pero sin limitarse a estas, obesidad, trastornos del apetito, sobrepeso, celulitis, diabetes Tipo I y Tipo II, hiperglucemia, dislipidemia, esteatohepatitis, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, Síndrome X, resistencia a la insulina, dislipidemia diabética, anorexia, bulimia, anorexia nerviosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, arterioesclerosis, trastornos o afecciones inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, inflamación vascular, trastornos inflamatorios del intestino grueso, artritis reumatoide, asma, trombosis, o caquexia.

En otras realizaciones, los inhibidores de la AHAG se pueden utilizar para tratar o reducir el riesgo del síndrome de resistencia a la insulina y la diabetes, es decir, tanto la diabetes esencial primaria, tal como la Diabetes Tipo I o la Diabetes Tipo II como la diabetes secundaria no esencial. La administración de una composición que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la AHAG in vivo, reduce la gravedad de un síntoma de diabetes o el riesgo de desarrollar un síntoma de diabetes, tal como la aterosclerosis, hipertensión, hiperlipidemia, esteatosis hepática, nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración en los pies, o cataratas.

En otra realización, los inhibidores de la AHAG se pueden utilizar para tratar los comportamientos de abuso de la comida, especialmente aquellos que están ligados a la producción de exceso de peso, por ejemplo, bulimia, apetito por azúcares o grasas, y la diabetes no dependiente de insulina.

En algunas realizaciones, los inhibidores de la AHAG se pueden utilizar para tratar un sujeto que padece una EME y también padece un trastorno depresivo o un trastorno de ansiedad. Preferentemente, al sujeto se le ha diagnosticado que padece un trastorno depresivo o psiquiátrico antes de la administración de la composición del inhibidor de AHAG. De esta manera, se le administra al sujeto una dosis del inhibidor de la AHAG que sea eficaz terapéuticamente tanto para la EME como para el trastorno depresivo o de ansiedad.

Preferentemente, el sujeto que va a tratarse es un ser humano. Sin embargo, los sujetos pueden ser mamíferos no humanos. Los modelos animales de EME tales como los que se describen en, por ejemplo, la Patente de EE. UU. N° 6.946.491 son particularmente útiles.

Las composiciones inhibitoras de la AHAG también se pueden utilizar en la disminución del peso corporal en individuos que desean disminuir su peso corporal por razones estéticas o no necesariamente médicas.

Una composición inhibitora de la AHAG se puede administrar en combinación con fármacos para disminuir los niveles de colesterol circulante (por ejemplo, estatinas, niacina, derivados del ácido fibrico, o resinas que se unen a ácidos biliares). Las composiciones inhibitoras de AHAG también pueden utilizarse en combinación con un fármaco

para la pérdida de peso, por ejemplo, orlistat o un supresor del apetito tal como dietilpropiona, mazindol, orlistat, fendimetracina, fentermina, o sibutramina.

5 El término "tratamiento" engloba no solamente el tratamiento de un paciente para aliviar al paciente de los signos o síntomas de la enfermedad o afección sino también el tratamiento profiláctico de un paciente asintomático para prevenir la aparición de la enfermedad o afección o prevenir, ralentizar o revertir el progreso de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad eficaz para el tratamiento" se pretende que signifique la cantidad de un fármaco o un agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

10

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

AIBN	= 2,2'-azobisisobutironitrilo
B.P.	= peróxido de benzoílo
Bn	= bencilo
CCl ₄	= tetracloruro de carbono
D	= -O(CH ₂) ₃ -
DAST	= trifluoruro de dietilamina azufre
DCC	= dicitclohexil carbodiimida
DCI	= 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida
DEAD	= azodicarboxilato de dietilo
DIBAL	= diisobutil aluminio hidruro
DME	= etilenglicol dimetiléter
DMAP	= 4-(dimetilamino)piridina
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
Et ₃ N	= trietilamina
LDA	= diisopropilamida de litio
m-CPBA	= ácido metacloroperbenzoico
NBS	= N-bromosuccinimida
NSAID	= fármaco antiinflamatorio no esteroideo
PCC	= clorocromato de piridinio
PDC	= dicromato de piridinio
Ph	= fenilo
1,2-Ph	= 1,2-bencenodiilo
Pyr	= piridinadiilo
Qn	= 7-cloroquinolin-2-ilo
R ^s	= -CH ₂ SCH ₂ CH ₂ Ph
t.a.	= temperatura ambiente
rac.	= racémico
THF	= tetrahidrofurano
THP	= tetrahidropiran-2-ilo

Abreviaturas del Grupo Alquilo

15

Me	= metilo
Et	= etilo
n-Pr	= propilo normal
i-Pr	= isopropilo
n-Bu	= butilo normal
i-Bu	= isobutilo
s-Bu	= butilo secundario
t-Bu	= butilo terciario
c-Pr	= ciclopropilo
c-Bu	= ciclobutilo
c-Pen	= ciclopentilo
c-Hex	= ciclohexilo

Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención pretende comprender dichos diastereómeros posibles, así como sus formas racémicas y resueltas, enantioméricamente puras y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefinicos, y a menos que se especifique otra cosa, pretenden incluir tanto isómeros geométricos E como Z.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I como un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de 15 potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-20 morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina, trometamina, y similares.

25 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Se prefieren particularmente ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

30 Se entenderá que en el análisis de los procedimientos de tratamiento que se indica a continuación, las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden también incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

35 La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la Fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar y con el compuesto particular de la Fórmula I y su vía de administración. También variará según varios factores incluyendo la edad, peso, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y respuesta individual del paciente. En general, la dosis diaria será desde aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del mamífero, preferentemente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. Por otro lado, en algunos casos puede ser necesario el 40 uso de dosificaciones fuera de estos límites.

45 La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehiculantes para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped que se trate y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación pensada para administración vía oral en seres humanos puede contener desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de principio activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehiculante que puede variar desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por 50 ciento del total de la composición. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g de un principio activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

55 Para el tratamiento de enfermedades mediadas por la AHAG el compuesto de la Fórmula I se puede administrar por vía oral, tópica, parenteral, por aerosol vía inhalatoria o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contengan excipientes convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos. El término parenteral como se utiliza en el presente documento incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, etc., el compuesto de la invención es eficaz en el tratamiento de seres humanos.

60 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para su uso vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, grageas, soluciones, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Se pretende que las composiciones para su uso vía oral se puedan preparar de acuerdo a cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más de los agentes 65 seleccionados de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que

son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes o desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar revestidos por técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retardo tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato. También se pueden revestir por medio de la técnica descrita en las Patentes de EE. UU. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

Las formulaciones para su uso vía oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en las que los principios activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o cápsulas blandas de gelatina en las que los principios activos se mezclan con disolventes miscibles con agua tales como el propilén glicol, PEG o etanol, o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son: agentes suspensores, por ejemplo carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido alquileo con ácidos grasos, por ejemplo el estearato de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo el heptadecaetilén oxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como el monooleato de polioxietilén sorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo el monooleato de polietilén sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo el etil, o n-propil, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se tienen que conservar con la adición de un anti-oxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por medio de la adición de agua, proporciona el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican con los que se mencionaron anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser los fosfátidos naturales, por ejemplo, de judía de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilén sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilén glicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo a la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores que se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril con un diluyente o disolvente no tóxico aceptable parenteralmente, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes adecuados que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. También se pueden utilizar en combinación disolventes tales como etanol, propilén glicol y polietilén glicoles. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, como disolventes o medio suspensor. Con este fin, se puede emplear cualquier mezcla de aceites fijos incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, tienen uso como preparación de inyectables los ácidos grasos tales como el oleico.

Los compuestos de la Fórmula I también se pueden administrar en forma de supositorios para su administración vía rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco en un excipiente adecuado no

irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y de esta manera se funde en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son la manteca de coco y los polietilén glicoles.

5 Para su uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contengan un compuesto de la Fórmula I. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación vía tópica incluye los enjuagues bucales y las gárgaras). Las formulaciones tópicas pueden comprender generalmente un vehículo farmacéutico, co-disolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante, y un emoliente.

Ensayos

10 Los siguientes ensayos ilustran la utilidad de la invención:

Los compuestos de la invención se sometieron a evaluaciones farmacológicas para determinar su efecto inhibitor sobre la enzima AHAG (Amida Hidrolasa de Ácidos Grasos).

15 Para ayudar al desarrollo de líneas celulares estables en el ensayo, se desarrollaron AHAG de longitud completa para seres humanos, murinos y ratas. Se consiguió el ADNc AHAG humano (Nº de registro: NM_001441.1) en Origene (Rockville, MD.). Se subclonó la AHAG de longitud completa en el vector de expresión en mamíferos pcDEF.neo, utilizando los sitios de restricción XbaI y EcoRI y se utilizaron para la generación de una línea celular estable.

Construcción	Cebador	Secuencia
AHAG de roedor de longitud completa	1	CAAGGTACCGCCACCATGGTGCTGAGCGAAGTGTGG
AHAG murina de longitud completa	2	CCGGAATTCTCAAGATGGCCGCTTTTCAGG
AHAG de rata de longitud completa	3	CCGGAATTCTCACGATGGCTGCTTTTGAGG

25 La AHAG murina (Nº de registro NM_010173) y AHAG de Rata (Nº de registro NM_024132) se amplificaron por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir de ADNc cerebral (BD Biosciences, San Jose, CA) utilizando los cebadores 1 y 2 o los cebadores 1 y 3 respectivamente (véase la Tabla). El producto resultante de la PCR se ligó en el pCR4 TOPO y se confirmó la secuencia. Se subclonó la AHAG de longitud completa en el vector de expresión mamífero pcDEF.neo utilizando los sitios de restricción bien EcoRI (murino) o KpnI y EcoRI (rata). Se transfectaron células ováricas de hámster chino (CHO) siguiendo el protocolo del fabricante (AMAXA). Cuarenta y ocho horas tras la transfección, se tripsinizaron las células y se transfirieron a placas de 96 pocillos en un medio DMEM de Iscove suplementado con Glutamina 2 mM, suero fetal bovino al 10 %, 1 mg/ml de geneticina y Suplemento HT (hipoxantina sódica 0,1 mM, timidina 0,016 mM) con el fin de aislar los clones individuales. Después de la selección en geneticina, los clones individuales se seleccionaron y se evaluó la actividad de la AHAG utilizando un ensayo de anandamida de células enteras fluorescentes, modificado a partir de Ramarao y col (2005). Después de eliminar el medio de cultivo tisular, las células se despegaron tras la adición de Cellstriper (Mediatech, Inc., Manassas, VA) y se transfirieron a placas de ensayo de 96 pocillos negras con el fondo transparente, se centrifugaron a 1.000 rpm durante 3 min y se eliminó el medio y se reemplazó con tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM, un 0,1 % de ácidos grasos libre de BSA). La reacción se inició añadiendo un sustrato fluorescente., AMC Araquidonoil Amida (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan) a 1 µM y se permitió que la reacción se produjera durante 2 horas a temperatura ambiente. La liberación de fluorescencia se controló con un Lector Multiplaca CytoFluor. Las células que expresaron la mayor cantidad de actividad de la AHAG se seleccionaron para el estudio con los inhibidores de la AHAG.

Preparación del lisado y microsomas

45 Se utilizaron las células CHO que expresaban AHAG para preparar las fracciones tanto del lisado celular bruto como los microsomas. Para recolectar las células, los medios de cultivo tisular se decantaron, se lavó la monocapa tres veces con Ca⁺⁺Mg⁺⁺ libre de PBS y se recuperaron las células después de 15 min en medio de disociación libre de enzimas (Millipore Corp., Billerica, MA). Las células se recolectaron centrifugando a 2.000 rpm durante 15 min. y el aglomerado celular se resuspendió con HEPES 50 mM (pH 7,4) que contenía EDTA 1 mM y los inhibidores de proteasas aprotinina (1 mg/ml) y leupeptina (100 µM). La suspensión se sonicó a 4 °C y el lisado celular se recuperó tras la centrifugación a 12.000 x g (14.600 rpm, rotor SS34) durante 20 min a 4 °C formando un aglomerado bruto de restos celulares, núcleos, peroxisomas, lisosomas, y mitocondrias: el sobrenadante del lisado celular se utilizó para el ensayo enzimático AHAG. En algunos casos, se prepararon fracciones enriquecidas en AHAG de microsomas centrifugando el lisado celular además a 27.000 rpm (100.000 x g) en el rotor SW28 durante 50 min a 4 °C. El aglomerado enriquecido en AHAG que contenía los microsomas se resuspendió en HEPES 50 mM, (pH 7,4) EDTA 1 mM, y cualquier ADN que permaneciera se troceó pasando el material a través de una aguja de calibre 23 y se almacenaron alícuotas de la enzima a -80 °C para usarlas más tarde.

Ensayos AHAG

Se han utilizado varios ensayos para demostrar la actividad inhibitora. La actividad enzimática se demostró en un ensayo radioenzimático basado en la medición del producto de hidrólisis (etanolamina [^3H]) de la anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$] (American Radiolabeled Chemicals; 1mCi/ml) con AHAG (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 and Journal of Pharmacology and Experimented Therapeutics (1997), 283, 729-734), Analytical Biochemistry (2003), 318, 270-5. Además, se llevaron a cabo ensayos de rutina controlando la hidrólisis de araquidonil-7- amino- 4- metil cumarín amida (AAM-CA) siguiendo el aumento de fluorescencia en la liberación de 7- amino 4- metil cumarín ($\lambda_{\text{EX}}=355\text{ nm}$, ($\lambda_{\text{EM}} = 460\text{ nm}$). Analytical Biochemistry (2005), 343, 143-51.

Los ensayos se llevaron a cabo tanto con la fracción de lisado celular como con la fracción de microsomas preparadas como se ha descrito o con en formato de células completas empleando tanto el sustrato fluorescente AAMC (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) como la ^3H -anandamida ([etanolamina- $1\text{-}^3\text{H}$] American Radiolabeled Chemicals; 1 mCi/ml). El ensayo con el lisado celular o los microsomas se llevó a cabo en placas Costar de paredes negras y fondo transparente añadiendo AHAG_CHO (células enteras, lisado celular o microsomas) en tampón de ensayo (Fosfato 50 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM, KCl 200 mM, 0,2 % de glicerol, 0,1 % de ácidos grasos libres de BSA) a cada pocillo, y a continuación DMSO o el compuesto, y se dejó incubar a 22-25 °C durante quince minutos. Se utilizó el sustrato AAMCA para alcanzar una concentración final de 1 μM y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1-3 horas. Se controló la liberación fluorescente como medida de la actividad de la AHAG leyendo la placa en un Lector Multiplaca CytoFluor (Ex: 360/40 nm; Em: 460/40 nm). El ensayo de células completas se llevó a cabo con las células recolectadas después del aclarado de los matraces de cultivo celular tres veces con $\text{Ca}^{++}\text{Mg}^{++}$ libre de PBS, incubando durante 10 min en medio de disociación libre de enzimas y centrifugando durante 5 minutos a 1.000 rpm en la centrífuga de sobremesa. Las células se resuspendieron en tampón de ensayo hasta el número de células deseado (4 x 10⁴ células/ensayo en el formato de 96 pocillos; 1 x 10⁴ células/ensayo en el formato de 384 pocillos) y se ensayaron como se ha descrito.

De manera alternativa, los ensayos se llevaron a cabo utilizando anandamida [etanolamina- $1\text{-}^3\text{H}$] (actividad específica de 10 Ci/mmol) diluida con anandamida fría para alcanzar una concentración de ensayo final de anandamida de 1 μM (~ 50.000 cpm). La enzima (de lisado celular CHO, cerebro u homogenado de hígado) se incubó en tampón de ensayo (Fosfato 50 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM, KCl 200 mM, 0,2 % glicerol, 0,1 % ácido graso libre de BSA) con el inhibidor a 25 °C durante 30 minutos. La reacción se paró añadiendo 2 volúmenes de cloroformo : metanol (1:1) y mezclándolo en remolino. Después de una etapa de centrifugación, 2.000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente, se recuperó la fase acuosa que contenía la ^3H -etanolamida y se cuantificó por centelleo líquido como reflejo de la actividad enzimática de la AHAG.

Ramarao M.K., y col. A fluorescence-based assay for fatty acid amide hydrolase compatible with high-throughput screening. Anal. Biochem. 343:143-51 (2005)

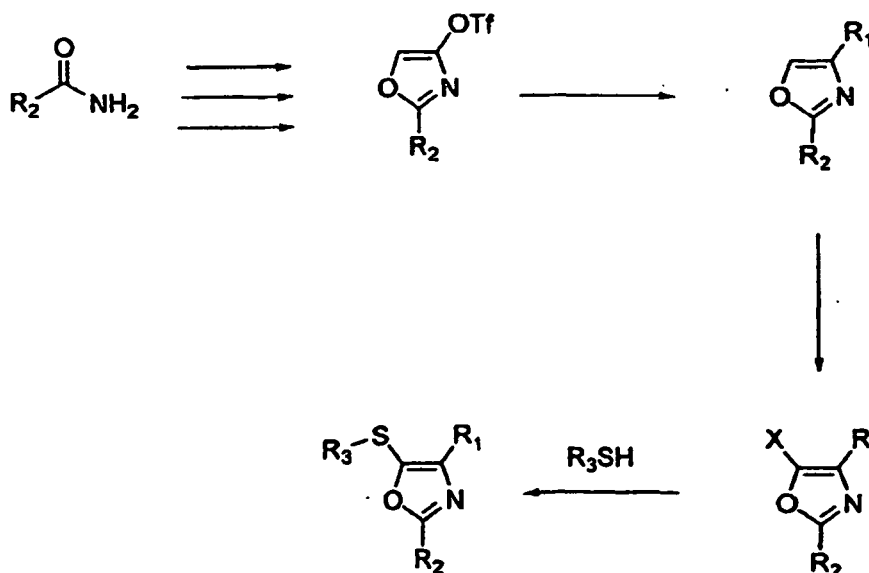
Wilson S.J., y col. A high-throughput-compatible assay for determining the activity of fatty acid amide hydrolase. Anal Biochem 318:270-5 (2003).

Se ensayaron cada uno de los Ejemplos 1 a 56 y se descubrió que demostraron actividad biológica. Los resultados para ciertos Ejemplos específicos se proporcionan a continuación. Se descubrió que cada uno de los Ejemplos 1 a 56 tenía un CI50 de 3 μM o menor en estos ensayos.

Ejemplo	Lisado Humano CI60 (nM)	Célula Humana Completa CI50(nM)	Célula de Rata completa CI50(nM)
Ej. 3	23	71	44
Ej. 12	19	25	13
Ej. 19	38	78	18
Ej. 20	43	59	29
Ej. 35	27	37	21
Ej. 37	13	40	15
Ej. 46	17	39	10
Ej. 48	9	77	8
Ej. 51	26	148	107
Ej. 56	15	114	16

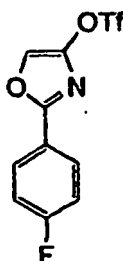
Preparación de los Compuestos de la Invención

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos representados en los siguientes Esquemas de reacción y Ejemplos o modificaciones de los mismos usando materiales de partida, reactivos y procedimientos convencionales fácilmente disponibles de los mismos bien conocidos por un experto en la técnica de la química orgánica sintética. Las definiciones específicas de variables en los Esquemas se dan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar los procedimientos descritos.

Esquema General

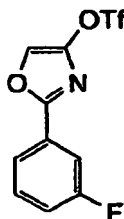
10

INTERMEDIO 1

15 Trifluorometanosulfonato de 2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

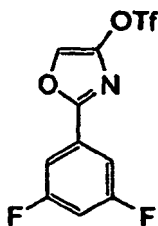
20 INTERMEDIO 2



Trifluorometanosulfonato de 2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

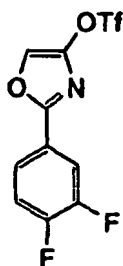
INTERMEDIO 3



5 Trifluorometanosulfonato de 2-(3,5-Difluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

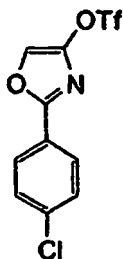
10 INTERMEDIO 4



15 Trifluorometanosulfonato de 2-(3,4-Difluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

INTERMEDIO 5



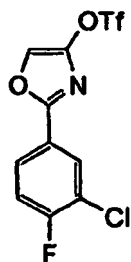
20

Trifluorometanosulfonato de 2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

25

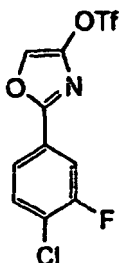
INTERMEDIO 6



Trifluorometanosulfonato de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

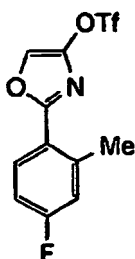
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

5 INTERMEDIO 7

10 Trifluorometanosulfonato de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

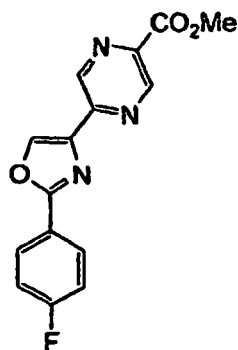
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

15 INTERMEDIO 8

20 Trifluorometanosulfonato de 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-ilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

25 INTERMEDIO 9

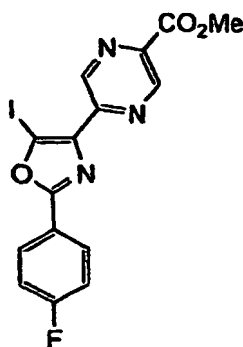
5-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo

30 Etapa A. Una solución del intermedio 1 (2,66 g, 8,55 mmol), bis-pinacolatodiboro (2,60 g, 10,3 mmol), KOAc (1,68 g, 17,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,70 g, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se calentaron a 140 °C durante 30 min. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se concentró a sequedad y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio de ácido borónico correspondiente que se recogió

inmediatamente.

Etapa B. El ácido borónico que se ha preparado en la Etapa A (1,00 g, 4,80 mmol), 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (1,70 g, 10,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (558 mg, 0,48 mmol), K₂CO₃ (2,00 g, 14,5 mmol) se disolvieron en tolueno (10 ml) y H₂O (1 ml) y se desgasificaron durante 5 min. Después de lo cual, la solución se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se diluyó con H₂O dest. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (290 mg). LC/MS: m/e 300,1 (M+H).

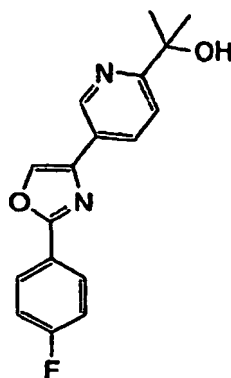
INTERMEDIO 10



15 Ácido 2-pirazinacarboxílico, 5-[2-(4-fluorofenil)-5-yodo-4-oxazolil]-metil éster

Una solución del Intermedio 9 (1,40 g, 4,70 mmol), NIS (1,30 g, 5,60 mmol), TFA (0,40 ml) en CH₃CN (100 ml) se agitó a ta durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, la solución se diluyó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (684 mg). LC/MS: m/e 425,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 4,01 (s, 3H), 7,41 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,20-8,25 (m, 2H), 9,28 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

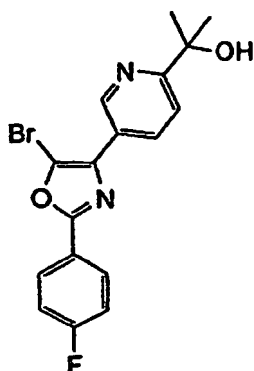
INTERMEDIO 11



25 2-(5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4il]piridin-2-il}propan-2-ol

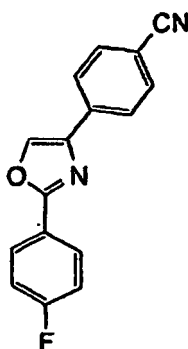
Una solución del Intermedio 1 (60 g, 0,20 mol), bis-pinacolatodiboro (500 g, 0,25 mol), KOAc (57,0, 0,58 mol), Pd(dppf)Cl₂ (7,90 g, 9,60 mmol) y dppf (5,34 g, 9,60 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 l) se calentaron a 101 °C durante 3 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la reacción se dejó enfriar a 65 °C. En este punto, se añadieron 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (62,6 g, 0,30 mol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (13,6 g, 0,02 mol) seguido de la adición gota a gota de Na₂CO₃ acuoso (193 ml, 0,40 mol, 2 M). La solución se calentó a 91 °C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la solución se diluyó con H₂O dest. y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se retiraron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (38,50 g). LC/MS: m/e 299,1 (M+H).

INTERMEDIO 12

5 2-{5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il}propan-2-ol

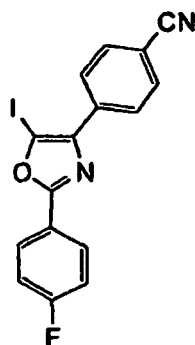
Una solución del Intermedio 11 (38,5 g, 0,13 mol) y NBS (28,0 g, 0,16 mol) en CH_2Cl_2 (1340 ml) se agitó a ta durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, la solución se diluyó con una solución ac. sat. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (31,97 g). LC/MS: m/e 377,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 13

15 4-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]benzonitrilo

Una solución del Intermedio 1 (560 mg, 1,80 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (291 mg, 2,00 mmol), K_2CO_3 (497 mg, 3,60 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (104 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentaron a 110 °C durante 20 min. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la reacción se concentró a sequedad y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (470 mg). LC/MS: m/e 265,2 (M+H).

INTERMEDIO 14

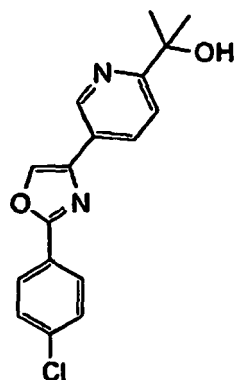


25

4-[2-(4-Fluorofenil)-5-yodo-1,3-oxazol-4-il]benzonitrilo

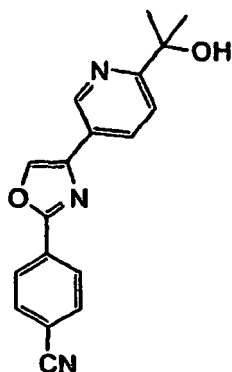
Una solución del Intermedio 13 (476 mg, 1,80 mmol), NIS (608 mg, 2,70 mmol), TFA (0,14 ml) en CH₂Cl₂(15 ml) se agitó a ta durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, la solución se diluyó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (700 mg). LC/MS: m/e 391,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 7,41 (t, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,36 (d, 2H).

INTERMEDIO 15

2-[5-[2-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol

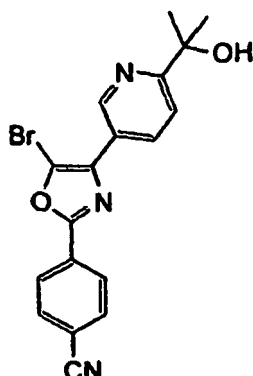
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 5 se acopló con 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (XXX g). LC/MS: m/e 315,1 (M+H).

INTERMEDIO 16

4-[4-[6-(1-Hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-2-il]benzonitrilo

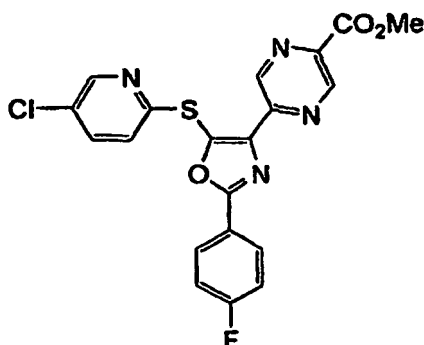
Una solución del Intermedio 15 (200 mg, 0,60 mmol), Pd₂dba₃ (93 mg, 0,10 mmol), S-Phos (104 mg, 0,25 mmol) y Zn(CN)₂ (112 mg, 0,90 mmol) en 10 ml de 99:1 v:v de DMF:H₂O se calentaron a 180 °C durante 30 min en el reactor de microondas. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la solución se diluyó con H₂O dest. y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se retiraron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (194 mg). LC/MS: m/e 306,1 (M+H).

INTERMEDIO 17

5 4-(5-Bromo-4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-2-il)benzonitrilo

Una solución del Intermedio 16 (476 mg, 1,80 mmol) y NBS (608 mg, 2,70 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó a ta durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, la solución se diluyó con Na₂S₂O₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (43,7 mg). LC/MS: m/e 384,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1

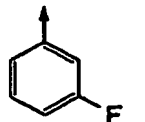
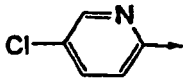
15 5-[5-(5-Cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo

Una solución de 5-cloropiridin-2-tiol (305 mg, 2,10 mmol) disuelto en 18 ml de NMP se trató con NaH (84 mg, 2,10 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a ta antes de que el Intermedio 10 (684 mg, 1,60 mmol) y CuI (306 mg, 1,60 mmol) se añadieron a la solución. La solución de color oscuro resultante se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de este punto, la solución se vertió en una solución agitada rápidamente de 9:1 de NH₄Cl:NH₄OH y EtOAc. Tras la eliminación de la capa orgánica, la retirada de la capa orgánica se siguió de secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (410 mg). LC/MS: m/e 443,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 4,01 (s, 3H), 7,37-7,41 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,44 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

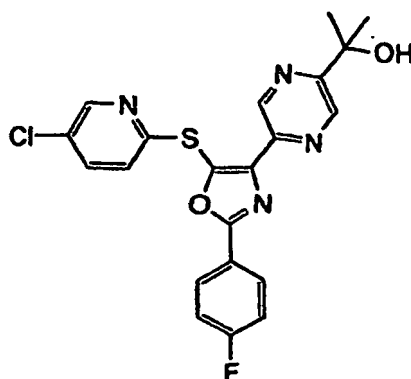
Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 1.

30

Tabla 1

Ejemplo	R ₂	R ₃	LCMS: observado <i>m/e</i> (M+H)
2			442,9

EJEMPLO 3



5

2-[5-[5-[(5-Cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol

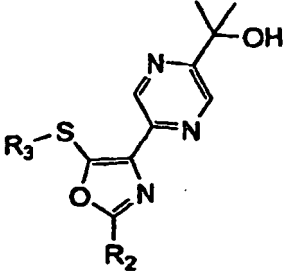
Una solución de 5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 1) (410 mg, 0,93 mmol) en THF (20 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (3,1 ml, 9,3 mmol, 3,0 M en THF) a ta. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (90 mg). LC/MS: *m/e* 442,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 1,58 (s, 6H), 4,58 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 2H), 8,32 (m, 2H), 8,43 (d, J 2,7 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

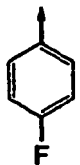
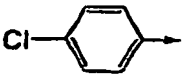
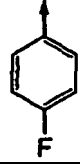
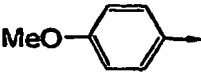
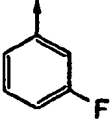
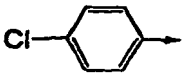
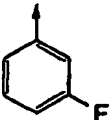
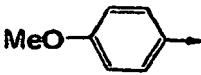
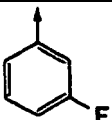
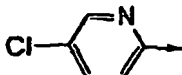
15

Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 3.

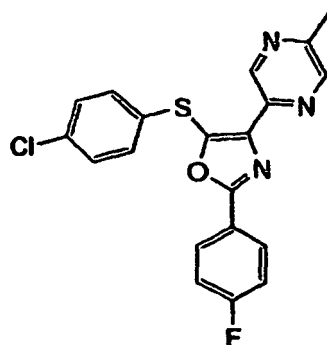
20

Tabla 2

Ejemplo	R ₂	R ₃	LCMS: observado <i>m/e</i> (M+H)
			

4			441,9
5			438,2
6			441,9
7			438,0
8			442,9

EJEMPLO 9



5

2-[5-[(4-Clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-5-metilpirazina

Una solución de 5-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 1) (24 mg, 0,05 mmol) en THF (5 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (0,2 ml, 0,5 mmol, 3,0 M en THF) a ta. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg). LC/MS: m/e 397,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 2,55 (s, 3H), 7,46 (m, 5H), 8,06 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

15

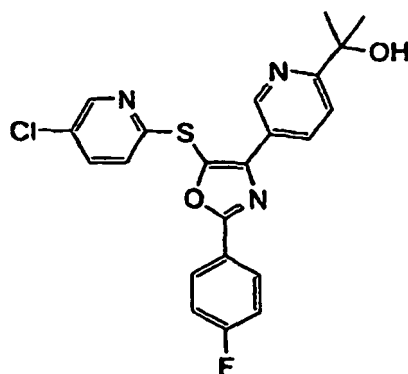
Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 9.

Tabla 3

Ejemplo	R ₂	R ₃	LCMS: observado <i>m/e</i> (M+H)
10			394,1
11			397,9

EJEMPLO 12

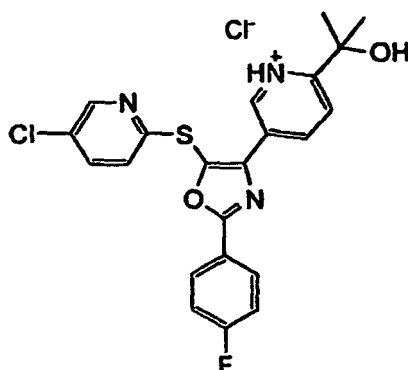
5



2-{5-[5-[(5-Cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il}propan-2-ol

- 10 Una solución de 5-cloropiridin-2-tiol (27,3 g, 0,20 mol) disuelta en 200 ml de NMP se trató con NaH (7,7 g, 0,20 mol). La solución resultante se agitó durante 30 min a ta antes de que el Intermedio 12 (31,9 g, 0,08 mol) disuelto en 200 ml de NMP se añadiera mediante un embudo de adición. Por último, a la solución se le añadió CuI (16,3 g, 0,08 mol). La solución de color oscuro resultante se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de este punto, la solución se enfrió a ta. Una vez a ta, la solución se vertió en una solución agitada rápidamente de 9:1 NH₄Cl:NH₄OH y EtOAc.
- 15 Tras la aclaración, la capa orgánica se retiró seguida de secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (31,87 g). LC/MS: *m/e* 442,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 1,76 (s, 6H), 5,01 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 8,44 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

20

EJEMPLO 12^a5 2-[5-[5-[(5-Cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol, sal cloruro ácido

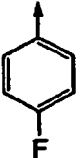
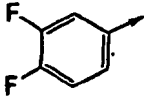
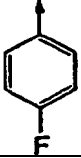
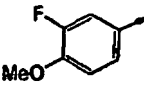

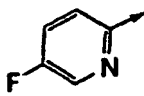

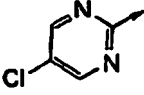
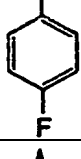
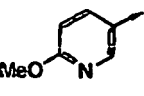
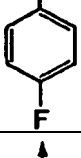
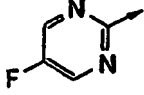
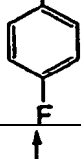
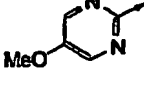

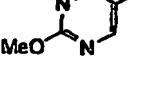
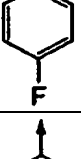
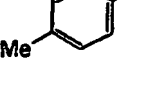
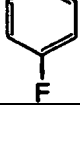
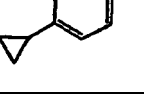
Una solución del Ejemplo 12 (138 mg, 0,31 mmol) se recogió en 7 ml de IPAC y se calentó a 65 °C. Tras la disolución completa, se añadió gota a gota HCl (78 µl, 0,31 mmol, 4 N en dioxano). La suspensión resultante se mantuvo a 65 °C durante 2 h antes de que se dejara enfriar a ta. La suspensión se filtró dando lugar a un sólido de color blanco (100,7 mg). LC/MS: m/e 442,1 (M+H)⁺

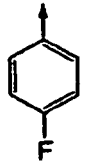
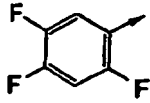
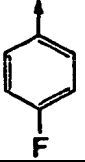
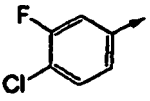
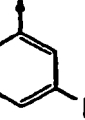
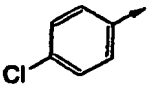
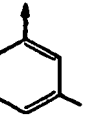
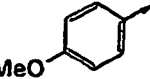
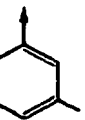
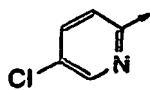
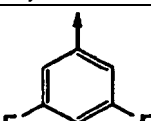
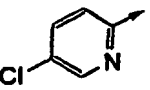
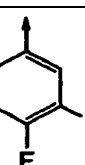
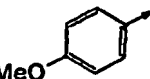
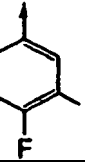
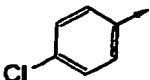
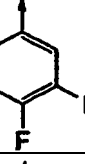
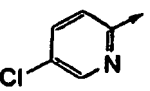
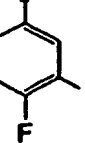
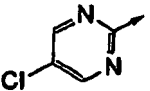
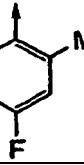
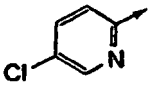
Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 12.

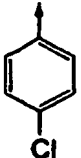
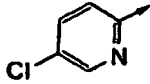
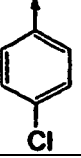
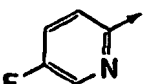

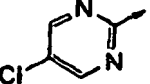
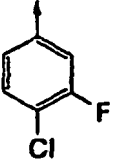
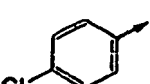
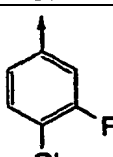
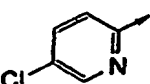
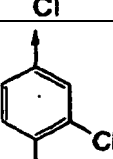
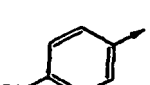
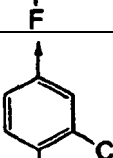
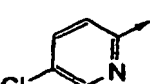
15

Tabla 4

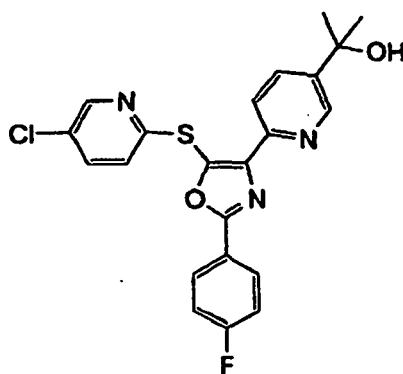
Ejemplo	R ₂	R ₃	LCMS: observado m/e (M+H)
13			441,0
14			437,0
15			443,0
16			459,0

17			443,0
18			445,0
19			426,1
20			442,9
21			438,1
22			427,0
23			439,0
24			439,0
25			422,1
26			448,1

27			461,3
28			459,3
29			440,9
30			437,0
31			442,0
32			459,9
33			455,0
34			459,0
35			460,0
36			461,3
37			456,6

38			457,9
39			442,0
40			459,0
41			475,0
42			476,0
43			475,0
44			476,0

EJEMPLO 45



5

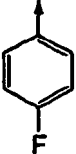
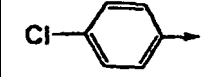
2-{6-[5-[(5-Chloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-3-il}propan-2-ol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12, sustituyendo 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ol con 2-(6-bromopiridin-3-il)propan-2-ol. El aceite se purificó sobre gel de sílice para

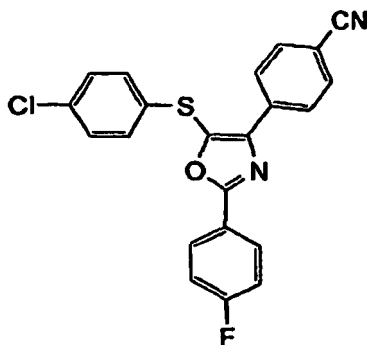
proporcionar el compuesto del título (74 mg). LC/MS: m/e 442,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 1,59 (s, 6H), 4,42 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,75 (dd, $J = 2,6, 8,6$ Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,21 (m, 2H), 8,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H).

- 5 Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 45.

Tabla 5

Ejemplo	R ₂	R ₃	LCMS: observado m/e (M+H)
46			441,0

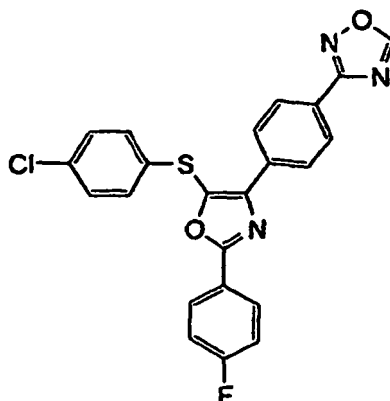
10 EJEMPLO 47



15 4-[5-[(4-Clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]benzonitrilo

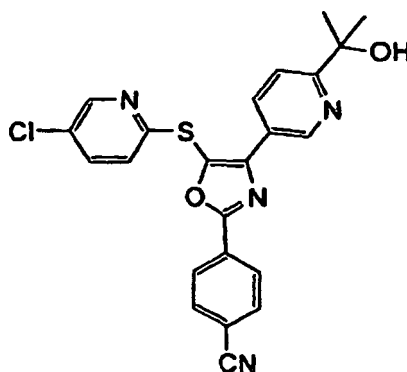
- 15 Una solución de 4-clorobenzenotiol (389 mg, 2,70 mmol) disuelto en 5 ml de NMP se trató con NaH (108 mg, 2,70 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a ta antes de que se añadieran el Intermedio 14 (700 mg, 1,80 mmol) y CuI (342 mg, 1,80 mmol) a la solución. La solución de color oscuro resultante se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de este punto, la solución se vertió en una solución agitada rápidamente de 9:1 NH₄Cl:NH₄OH y EtOAc.
- 20 Tras la eliminación de la capa orgánica, la retirada de la capa orgánica se siguió de secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. LC/MS: m/e 407,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 48

5 3-[4-[5-[(4-Chlorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol

Al Ejemplo 47 (100 mg, 0,25 mmol) en 10 ml de EtOH se le añadió 1,0 ml de NH₂OH acuoso al 50 % en peso y 15 mg de K₂CO₃. La reacción se calentó a 120 °C durante 5 min a través de irradiación por microondas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en 5 ml de ortoformiato de trietilo, 10 ml de EtOH y 1 ml de TFA. La reacción se calentó a 100 °C durante 10 min a través de irradiación por microondas. Los volátiles se retiraron y el residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (111 mg). LC/MS: m/e 450,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 7,37-7,41 (m, 6H), 8,21 (m, 4H), 8,40 (m, 2H), 9,41 (s, 1H).

EJEMPLO 49

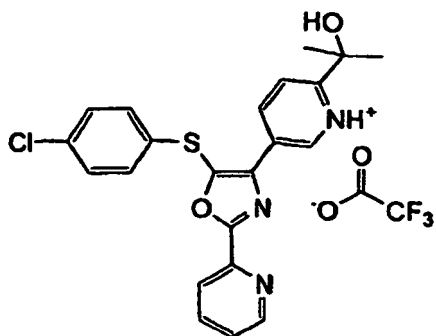


4-[5-[(5-Chloropiridin-2-il)tio]-4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-2-il]benzonitrilo

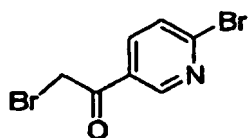
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 12 usando el Intermedio 17 (42 mg, 0,10 mmol) y 5-cloropiridin-2-tiol (35,0 mg, 0,24 mmol). El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (44,6 mg). LC/MS: m/e 449,0 (M+H)⁺, ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 1,53 (s, 6H), 4,61 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), J = 2,5 Hz, 1H), 9,20 (d, J 2,1 Hz, 1H).

25

EJEMPLO 50

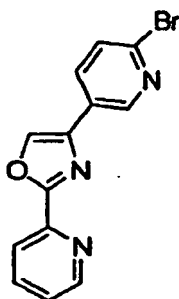


5 2-(5-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol, sal del ácido trifluoroacético



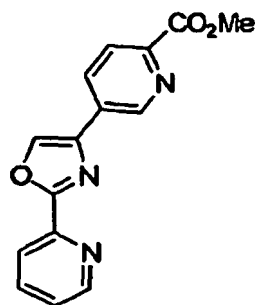
10 2-bromo-1-(6-bromopiridin-3-il)etanona

Etapa A. A una solución de 1-(6-bromo-piridin-3-il)-etanona (20,3 g, 101 mmol) y cloruro de aluminio (200 mg, 1,5 mmol) en cloroformo (288 ml) se le añadió bromo (5,23 ml, 101 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la solución se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando lugar a 31 g de 2-bromo-1-(6-bromopiridin-3-il)etanona, que se recogió inmediatamente. LC/MS: m/e 277,9 (M+H).



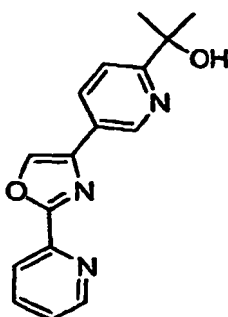
20 2-bromo-5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridina

Etapa B. Una mezcla de 2-bromo-1-(6-bromopiridin-3-il)etanona de la Etapa A (2,3 g, 8,25 mmol) y piridin-2-carboxamida (1 g, 8,25 mmol) se fundió a 85 °C. El calentamiento se continuó hasta que la mezcla alcanzó 140 °C, momento en el que el producto solidificó. Se añadieron hielo, EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Después, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc/THF (3:1). Los productos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice para proporcionar 250 mg (rendimiento del 10 %) de 2-bromo-5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridina. LC/MS: m/e 302,0 (M+H).



5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo

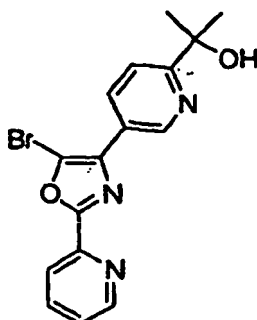
- 5 Etapa C. Una mezcla de 2-bromo-5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridina de la Etapa B (250 mg, 0,827 mmol), dppf (92 mg, 0,166 mmol), Pd(OAc)₂ (19 mg, 0,0826 mmol), TEA (0,137 ml, 0,993 mmol) en MeOH (1,4 ml) y DMF (1,4 ml) se burbujeó con monóxido de carbono durante 15 min. Después, la mezcla se colocó en un globo cargado con monóxido de carbono y se agitó a ta durante 0,5 h antes de calentarse a 75 °C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LCMS, la solución se diluyó con H₂O dest. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó sobre gel de sílice dando lugar a 200 mg (rendimiento del 86 %) de 5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo. LCMS: m/e 282,1 (M+H).



15 2-[5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol

- 20 Etapa D. A una solución de 5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo de la Etapa C (75 mg, 0,267 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se le añadió una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0,533 ml, 1,6 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LCMS, la solución se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando lugar a 2-[5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol, que se recogió inmediatamente. LC/MS: m/e 282,1 (M+H).

25



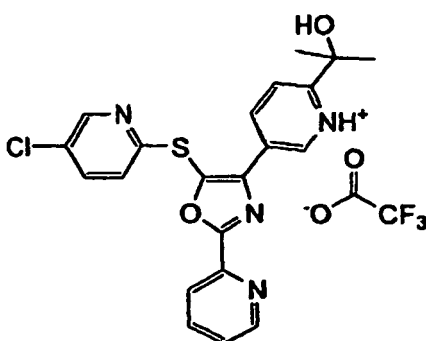
2-[5-(5-bromo-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol

- 30 Etapa E. A una solución de 2-[5-(2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol de la Etapa D (75 mg, 0,267 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió NBS (62 mg, 0,347 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se

añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar 2-[5-(5-bromo-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol, que se usó sin purificación adicional LCMS: m/z 360,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

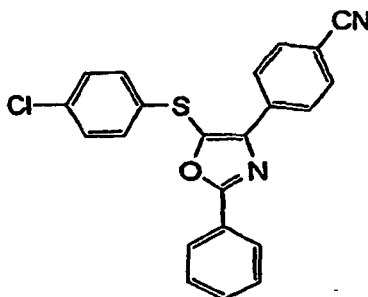
5 Etapa F. A una solución de 4-cloro tiofenol (38 mg, 0,264 mmol) en NMP (0,5 ml) se le añadió NaH (11 mg, 0,264 mmol) y se agitó a ta durante 0,5 h en una atmósfera de nitrógeno. A la sal sódica resultante se le añadió una solución de 2-[5-(5-bromo-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol de la Etapa E (38 mg, 0,105 mmol) en NMP (0,5 ml) seguido de CuI (20 mg, 0,105 mmol). Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (4,5 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar 20 mg (rendimiento del 35 % en 3 etapas) del compuesto del título en forma de la sal TFA. LCMS: m/z 424,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$): δ 9,25 (1H, s), 8,75 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,32 (1H, d), 8,06 (1H, m), 7,82 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,43 (4H, a), 1,55 (6H, s).

EJEMPLO 51

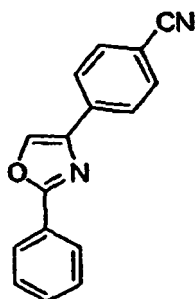
20 2-[5-(5-(5-cloropiridin-2-il)tio)-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol, sal del ácido trifluoroacético

A una solución de 5-cloropiridin-2-tiol (38 mg, 0,264 mmol) en NMP (0,5 ml) se le añadió NaH (11 mg, 0,264 mmol) y se agitó a ta durante 0,5 h en una atmósfera de nitrógeno. A la sal sódica resultante se le añadió una solución de 2-[5-(5-bromo-2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol (38 mg, 0,105 mmol) en NMP (0,5 ml) seguido de CuI (20 mg, 0,105 mmol). Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (4,5 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se concentraron y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar 18 mg (rendimiento del 32 % en 3 etapas) el compuesto del título en forma de la sal TFA. LCMS: m/z 425,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$): δ 9,22 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,55 (2H, a), 8,34 (1H, m), 8,07 (1H, m), 7,81 (2H, a), 7,61 (1H, m), 7,42 (1H, d), 1,54 (6H, s).

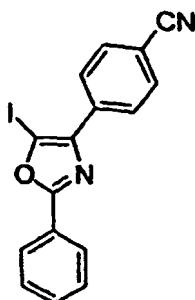
EJEMPLO 52



35

5-[(4-clorofenil)tio]-4-(4-cianofenil)-2-fenil-1,3-oxazol5 4-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)benzonitrilo

Etapa A. La mezcla de la 2-bromo-1-(4-cianofenil)etanona (4 g, 17,85 mmol) y benzamida (5,41 g, 44,6 mmol) se calentó a 135 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre éter dietílico y agua. La capa acuosa se extrajo con éter dos veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N, HCl 1 N, agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo sólido se disolvió en CHCl₃. El sólido insoluble se filtró a través de un embudo de fritas y se desechó. La solución CHCl₃ se filtró a través de una capa de sílice y se evaporó a sequedad para dar 2,9 g (rendimiento del 66 %) de 4-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)benzonitrilo. LCMS: m/z 247,1 (M+H)⁺.



15

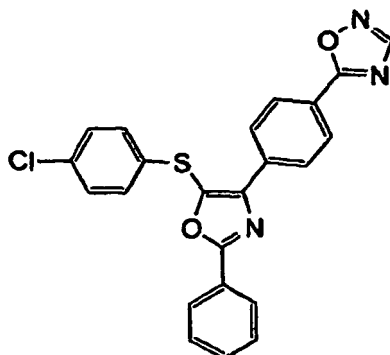
4-(5-yodo-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)benzonitrilo

Etapa B. El producto de la Etapa A (140 mg, 0,57 mmol) se disolvió en 2 ml de cloroformo, al que se le añadieron NIS (282 mg, 1,35 mmol) y 2 gotas de TFA. Después de agitar a ta durante dos días, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ ac., Na₂S₂O₃ ac., agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 186 mg (rendimiento del 88 %) de 4-(5-yodo-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)benzonitrilo. LCMS: m/z 373,0 (M+H)⁺.

Etapa C. A un matraz se le añadieron CuI (4,8 mg, 0,025 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol), el producto de la Etapa B (186 mg, 0,5 mmol), y 4-clorobencenotiol (72 mg, 0,5 mmol), que se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ (3 ciclos). Se añadieron 2-propanol (2 ml) y etilenglicol (0,056 ml, 1 mmol) mediante una jeringa a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después, la reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró, y el residuo se sometió a columna sobre sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, (CDCl₃): 8,38 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,25 (d, 2H). LCMS: m/z 389,0 (M+H)⁺.

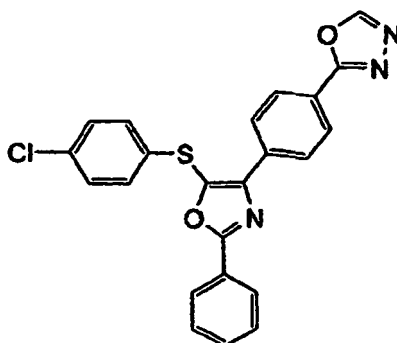
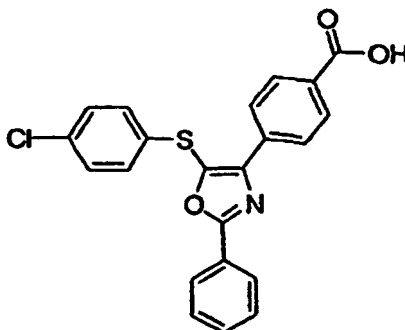
30

EJEMPLO 53

5 3-(4-{5-[(4-Clorofenil)tio]-2-fenil-1,3-oxazol-4-il}fenil)-1,2,4oxadiazol

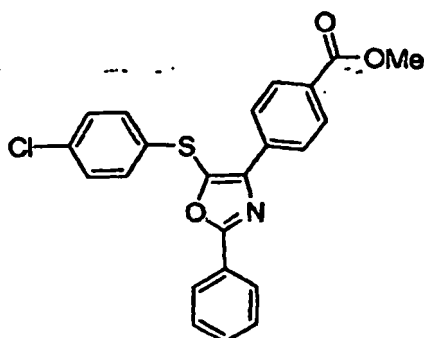
A 3-(4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3-oxazol-4-il}benzocnitrilo (30 mg, 0,075 mmol) en 2 ml de EtOH se le añadieron 0,25 ml de NH₂OH acuoso al 50 % y una cantidad catalítica de K₂CO₃. La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h a través de irradiación por microondas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en 5 ml de ortoformiato de trietilo. Se añadió una cantidad catalítica de TFA, y la reacción se calentó a 130 °C durante 3 h. Los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 12 mg (rendimiento del 37 %) del compuesto del título: m/z 432,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,8 (1H, s), 8,39 (2H, d), 8,21 (2H, d), 8,19 (1H, m), 7,59 (4H, a), 7,24 (4H, a).

15 EJEMPLO 54

20 2-(4-{5-[(4-Clorofenil)tio]-2-fenil-1,3-oxazol-4-il}fenil)-1,3,4oxadiazol

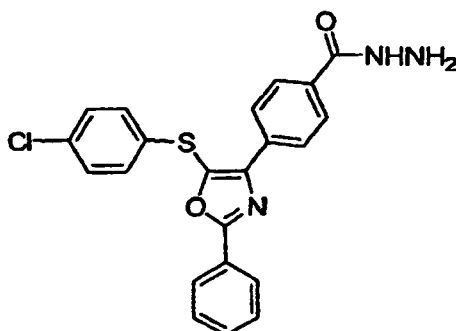
Ácido 4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3-oxazol-4-il}benzoico

25 EtapA. Una solución de 3-(4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3-oxazol-4-il}benzocnitrilo (30 mg, 0,077 mmol) en etanol (1 ml) y NaOH 2 N (1 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadió EtOAc seguido de cloruro de amonio acuoso saturado. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar ácido 4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3-oxazol-4-il}benzoico, que se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 407,1 (M+H)⁺.



4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3,-oxazol-4-il}benzoato de metilo

- 5 Etapa B. Se disolvió ácido 4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3,-oxazol-4-il}benzoico de la Etapa A (32 mg, 0,077 mmol) en MeOH (0,5 ml) y DCM (0,5 ml). Se añadió lentamente trimetilsilil diazometano (2,0 M en éter) a 0 °C hasta que persistió un color amarillo. Los volátiles se evaporaron para dar 4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3,-oxazol-4-il}benzoato de metilo que se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 421,1 (M+H)⁺.



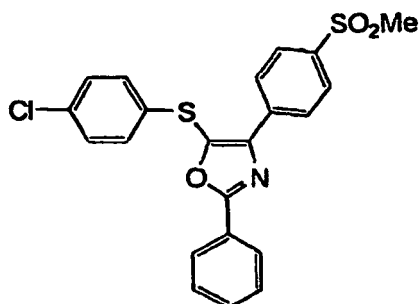
10

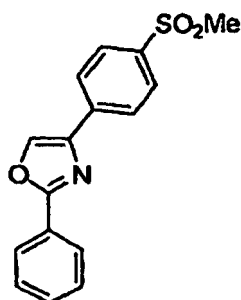
4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3,-oxazol-4-il}benzohidrazida

- 15 Etapa C. Se suspendió 4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3,-oxazol-4-il}benzoato de metilo de la Etapa B (33 mg, 0,077 mmol) en 1 ml de EtOH y 0,5 ml de hidrazina anhidra, y se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió EtOAc y se lavó 3 veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3,-oxazol-4-il}benzohidrazida que se usó sin purificación adicional. LCMS: m/z 421,1 (M+H)⁺.

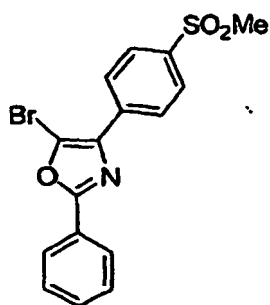
- 20 Etapa D. Se disolvió 4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3,-oxazol-4-il}benzohidrazida de la Etapa C (33 mg, 0,077 mmol) en 5 ml de ortoformiato de trietilo. Se añadió una cantidad catalítica de TFA y la reacción se calentó a 130 °C durante 2 h. Los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 12 mg (36 % en 4 etapas) del compuesto del título 2-(4-{5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil-1,3-oxazol-4-il}fenil)-1,3,4-oxadiazol. LCMS: m/z 432,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃: δ 8,55 (1H, s), 8,40 (2H, d), 8,19 (4H, a), 7,55 (3H, a), 7,30 (4H, a).

- 25 EJEMPLO 55



5-[4-(4-clorofenil)tio]-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-fenil-1,3-oxazol5 4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-fenil-1,3-oxazol

Etapa A. La mezcla de la 2-bromo-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona (2 g, 7,2 mmol) y benzamida (0,87 g, 7,2 mmol) se calentó a 140~180 °C durante 4 horas. Cuando el análisis por TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por columna (eluido por PE:AE = 10:1) para proporcionar 0,6 g (rendimiento del 30 %) de 4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-fenil-1,3-oxazol.

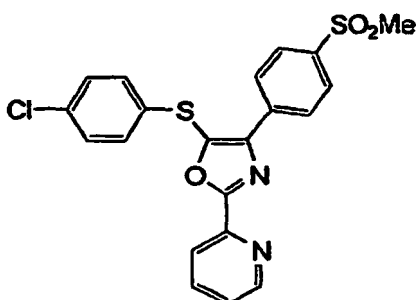
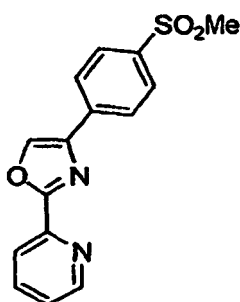
15 5-bromo-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-fenil-1,3-oxazol

Etapa B. A una solución del producto de la Etapa A (0,7 g, 2,34 mmol) en AcOH (20 ml) y CHCl₃ (30 ml) se le añadió gota a gota Br₂ (0,41 g) a ta, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó por columna (PE:AE = 4:1) para proporcionar 0,7 g (rendimiento del 80 %) de 5-bromo-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-fenil-1,3-oxazol.

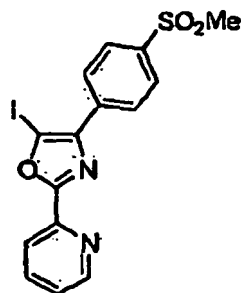
Etapa C. A una solución del producto de la Etapa B (0,2 g, 0,53 mmol) y 4-clorobenzenotiol (0,076 g, 0,53 mmol) en etanol se le añadió KOH (34 mg, 0,6 mmol) a ta en una atmósfera de N₂, y después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, el precipitado se recogió por succión, y la torta de filtro se lavó con etanol. Después del secado, se obtuvieron 200 mg (rendimiento del 80 %) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, 2H, Ar-H), 8,06 (m, 4H, Ar-H), 7,60 (m, 3H, Ar-H), 7,40 (m, 4H, Ar-H), 3,26 (s, 3H, CH₃).

30

EJEMPLO 56

5 2-[5-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-2-il]piridina10 2-[4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-2-il]piridina

Etapa A. La mezcla de la 2-bromo-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etanona (500 mg, 1,8 mmol) y piridin-2-carboxamida (551 mg, 4,51 mmol) se calentó a 150 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo sólido se disolvió en metanol y se sometió a purificación por HPLC dirigida a masas para dar 21 mg de 2-[4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-2-il]piridina. LCMS: m/z 301,0 (M+H)⁺.

20 2-[5-yodo-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-2-il]piridina

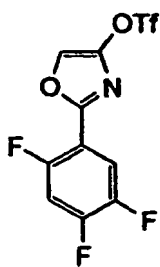
Etapa B. El producto de la Etapa A (20 mg, 0,067 mmol) se disolvió en 1 ml de cloroformo, al que se le añadió NIS (22,5 mg, 0,1 mmol) y 1 gota de TPA. Después de agitar a ta durante 2 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ ac., Na₂S₂O₃ ac., agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 2-[5-yodo-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-2-il]piridina. LCMS: m/z 427,0 (M+H)⁺.

Etapa C. A un matraz se le añadieron CuI (2 mg, 0,01 mmol), K₂CO₃ (6,5 mg, 0,05 mmol), el producto de la Etapa B (10 mg, 0,023 mmol), y 4-clorobencenotiol (3,4 mg, 0,023 mmol), que se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ (3 ciclos). Se añadieron 2-propanol (0,5 ml) y 0,01 ml de etilenglicol mediante una jeringa a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después, la reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se sometió a HPLC dirigida a masas para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, (CDCl₃): 8,82 (s ancho, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,91 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,23 (cuad. AB, 4H), 3,11 (s, 3H). LCMS: m/z 443,0 (M+H)⁺.

Tabla 5

Ejemplo	CI ₅₀ (nM) en lisado humano	CI ₅₀ (nM) en célula entera humana	CI ₅₀ (nM) en célula entera de rata
Ej. 58	31	112	74
Ej. 59	20	67	40
Ej. 62	23	41	29
Ej. 65	27	29	21
Ej. 68	15	100	83
Ej. 71	10	30	14
Ej. 74	8	37	34
Ej. 78	28	69	39
Ej. 80	35	67	25
Ej. 90	46	1002	247
Ej. 96	17	133	63
Ej. 97	20	NA	10
Ej. 98	44	222	35
Ej. 100	161	337	39
Ej. 102	12	35	17
Ej. 107	24	91	11
Ej. 108	5	20	17
Ej. 111	11	64	24
Ej. 119	28	47	20
Ej. 122	161	474	146
Ej. 123	74	510	286
Ej. 124	11	98	16
Ej. 125	93	2291	680
Ej. 131	140	1119	782

INTERMEDIO 18

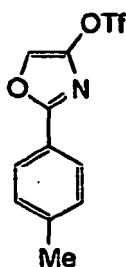


5

Trifluorometanosulfonato de 2-(2,4,5-trifluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo

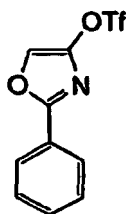
10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

INTERMEDIO 19

5 Trifluorometanosulfonato de 2-(4-Metilfenil)-1,3-oxazol-4-ilo

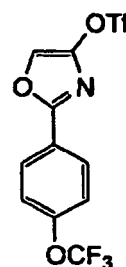
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

10 INTERMEDIO 20

15 Trifluorometanosulfonato de 2-Fenil-1,3-oxazol-4-ilo

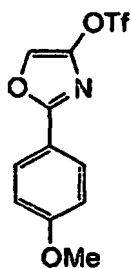
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

20 INTERMEDIO 21

25 Trifluorometanosulfonato de 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-ilo

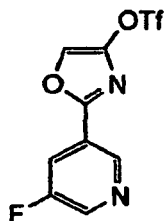
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

INTERMEDIO 22

5 Trifluorometanosulfonato de 2-(4-Metoxifenil)-1,3-oxazol-4-ilo

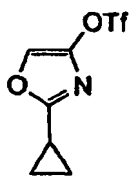
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

10 INTERMEDIO 23

15 Trifluorometanosulfonato de 2-(5-Fluoropiridin-3-il)-1,3-oxazol-4-ilo

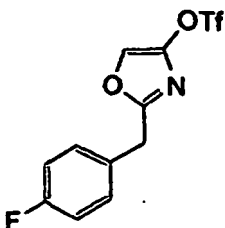
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

20 INTERMEDIO 24

25 Trifluorometanosulfonato de 2-Ciclopropil-1,3-oxazol-4-ilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. Org. Lett. 2002, 4, 2485.

INTERMEDIO 25



30

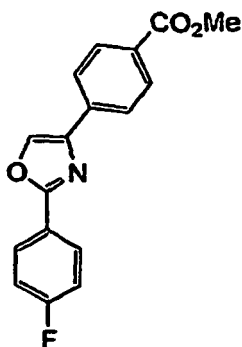
Trifluorometanosulfonato de 2-(4-Fluorobencil)-1,3-oxazol-4-ilo

A. A una solución agitada de cloruro de 4-fluorofenilacetilo (2,0 g, 12,0 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 1,7 g (12,0 mmol) de cianato de plata. La suspensión resultante se agitó durante 3 h a ta. Después de este punto, la solución se filtró a través de Celite y después el filtrado se recogió para la siguiente etapa en bruto.

B. El isocianato de acilo disuelto en DCM se enfrió a 0 °C y se trató con TMS Diazometano (6,9 ml, 14,0 mmol, solución 2,0 M en Et₂O). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se concentró a sequedad y se purificó sobre gel de sílice dando 1,3 g del intermedio de oxazolidinona que se recogió directamente para triflación.

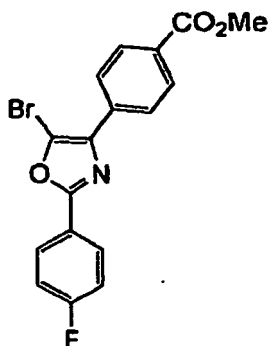
C. La oxazolidinona (1,3 g, 7 mmol) se trató con Tf₂O (1,7 ml, 10,0 mmol) y TEA (2,0 ml, 14,0 mmol) a -78 °C. Después de 1 h, la solución se diluyó con una solución acuosa sat. de NaCl y se dejó calentar a ta. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice dando lugar al compuesto del título (768 mg). ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 4,21 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,40 (n, 2H), 8,23 (s, 1H).

INTERMEDIO 26

4-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]benzoato de metilo

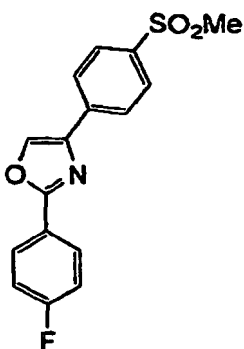
Una solución del Intermedio 1(3,09 g, 9,9 mmol), ácido 4-[(metoxicarbonil)fenil]borónico (2,1 g, 12,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (405 mg, 0,5 mmol), y CsF (3,0 g, 19,9 mmol) se disolvieron en dioxano (150 ml) y se calentaron a 100 °C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se concentró a sequedad y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,50 g). LC/MS: m/e 395,8 (M+H).

INTERMEDIO 27



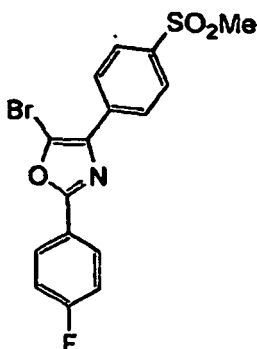
Una solución del Intermedio 26 (1,06 g, 3,6 mmol) y NBS (952 mg, 5,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a ta durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, la solución se diluyó con una solución ac. sat. de NaS₂O₃. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,01 g). LC/MS: m/e 375,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 28

5 2-(4-Fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol

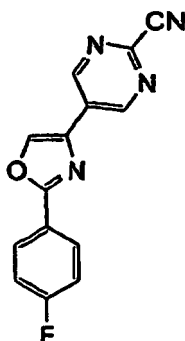
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 26, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico. LC/MS: m/e 318,1 (M+H).

10 INTERMEDIO 29

15 5-Bromo-2-(4-Fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 395,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 30



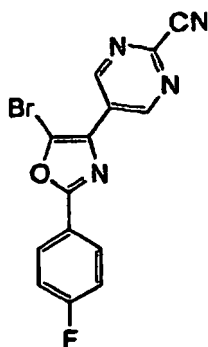
20

5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-carbonitrilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 5-bromopirimidin-2-carbonitrilo. LC/MS: m/e 267,0 (M+H)⁺.

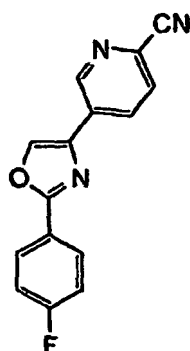
25

INTERMEDIO 31

5 5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-carbonitrilo

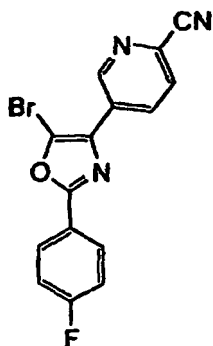
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 345,0 (M+H)⁺.

10 INTERMEDIO 32

15 5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carbonitrilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 5-bromopiridin-2-carbonitrilo. LC/MS: m/e 266,0 (M+H).

INTERMEDIO 33



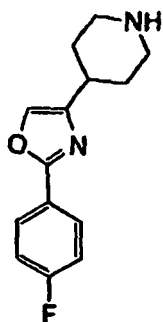
20

25 5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carbonitrilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 343,9 (M+H)⁺.

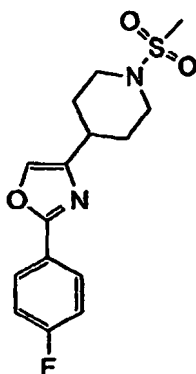
25

INTERMEDIO 34

5 4-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piperidina

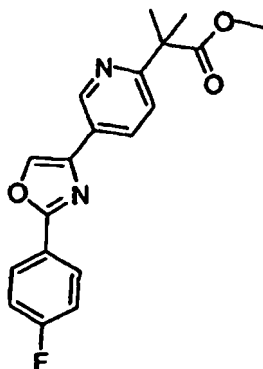
Una solución de 4-fluorobenzamida (4,54 g, 32,7 mmol) y 4-(bromoacetil)-piperidin-1-carboxilato de t-butilo (5,0 g, 16,3 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 145 °C durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, la solución se dejó enfriar a ta y se concentró para dar un aceite de color oscuro. El aceite se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (760 mg). LC/MS: m/e 247,08 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 35

15 4-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-1-(metilsulfonil)piperidina

A una solución de 4-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piperidina (220 mg, 0,90 mmol) en DCM (20 ml) se trató con DIEA (0,31 ml, 1,8 mmol) y se dejó en agitación a ta durante 15 min. A la solución se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 2,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, a la mezcla se le añadieron DCM (20 ml) y agua (40 ml) y las dos capas se repartieron. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (100 mg). LC/MS: m/e 325,2 (M+H)⁺.

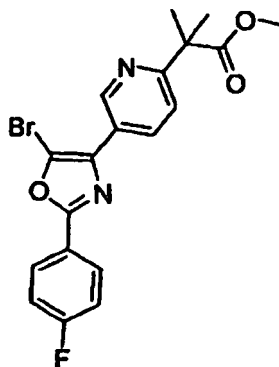
25 INTERMEDIO 36



2-[5-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]-2-metilpropanoato de metilo

5 El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 2-(5-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (Kodanko, J. J.; Morys, A. J.; Lippard, S. J. Org. Lett. 2005, 7, 4585) LC/MS: m/e 295,4(M+H)⁺.

INTERMEDIO 37

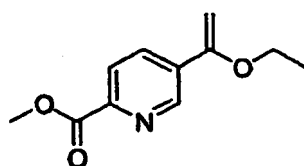


10

2-[5-[5-bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]-2-metil propanoato de metilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 373,05(M+H)⁺.

15 INTERMEDIO 38



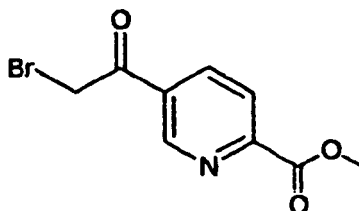
20

5-(1-etoxietenil)piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución de 5-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (25 g, 116 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (6,7 g, 5,8 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (46 g, 127,0 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 12 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de KF (acuosa al 10 %), se filtró a través de Celite, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (20,4 g). LC/MS: m/e 208,1(M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 39

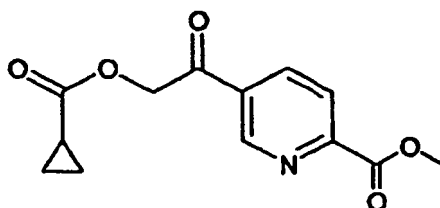


30

5-(bromoacetil)piridin-2-carboxilato de metilo

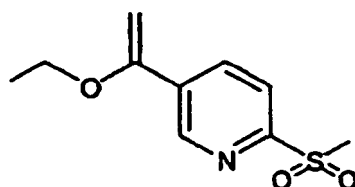
35 A una solución del Intermedio 38 (20,3 g, 98,0 mmol) en THF/H₂O (700 ml/46 ml) a ta se le añadió en una porción NBS (15,0 g, 98,0 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la reacción se concentró a sequedad y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (19,5 g). LC/MS: m/e 259,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 40

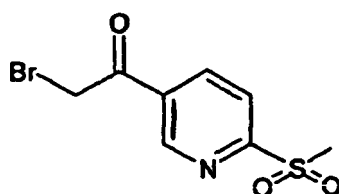
5 5-((ciclopropilcarbonyl)oxi)acetil)piridin-2-carboxilato de metilo

La mezcla de ácido ciclopropil carboxílico (5,0 g, 58,1 mmol), Intermedio 39 (15,0 g, 58,1 mmol) y K_2CO_3 (9,63 g, 69,7 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a ta durante 12 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la reacción se diluyó con H_2O y el precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (8,54 g). LC/MS: m/e 263,9(M+H)⁺.

INTERMEDIO 41

15 5-(1-Etoxi)etil-2-(metilsulfonil)piridina

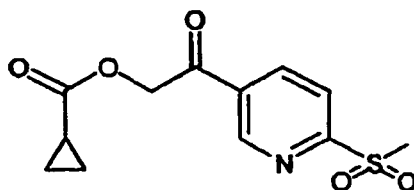
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 38, con la excepción de que se parte de 5-bromo-2-metilsulfonilpiridina. LC/MS: m/e 228,05(M+H)⁺.

20 INTERMEDIO 4225 2-Bromo-1-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]etanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio 39. LC/MS: m/e 279,76(M+H)⁺.

INTERMEDIO 43

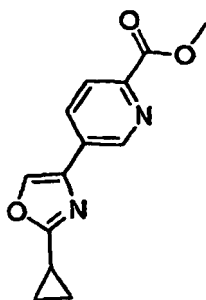
30



Ciclopropanocarboxilato de 2-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-2-oxoetilo

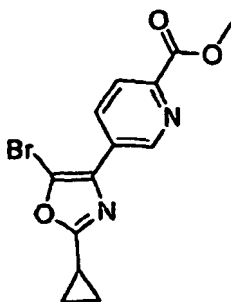
35 El compuesto del título se preparó de forma análoga al Intermedio 40. LC/MS: m/e 283,9(M+H)⁺.

INTERMEDIO 44

5 5-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución del Intermedio 40 (2,0 g, 7,6 mmol) en p-xileno (130 ml) se le añadieron acetamida (2,24 g, 38,0 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,9 ml, 15,2 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 72 h. Después de este punto, la reacción se diluyó con una solución sat. de NaHCO_3 , y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (862 mg). LC/MS: m/e 245,0(M+H)⁺.

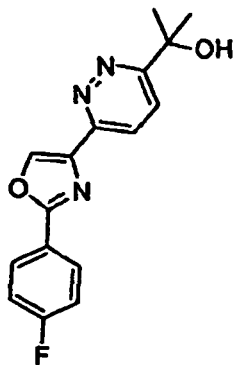
INTERMEDIO 45



15 5-(5-bromo-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 44. LC/MS: m/e 324,8(M+H)⁺.

INTERMEDIO 46

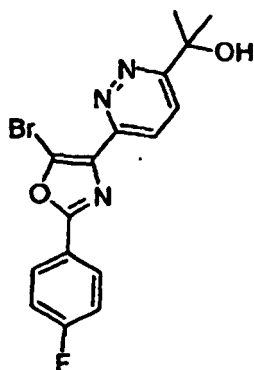


25 2-{6-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridazin-3-il}propan-2-ol

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 2-(6-cloropiridazin-3-il)propan-2-ol. LC/MS: m/e 380,0(M+H)⁺.

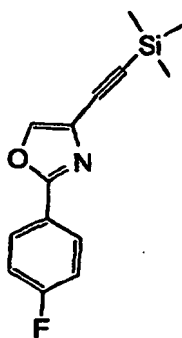
30

INTERMEDIO 47

5 2-(6-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridazin-3-il)propan-2-ol

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 380,0(M+H)⁺.

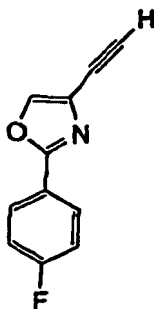
10 INTERMEDIO 48

15 2-(4-Fluorofenil)-4-[(trimetilsilil)etnil]-1,3-oxazol

15 A una solución del Intermedio 1 (2,1 g, 6,8 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron TMS acetileno (1,9 ml, 13,6 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (49 mg, 0,07 mmol), CuI (26 mg, 0,14 mmol), LiCl (433 mg, 10,2 mmol) y dietilamina (9,2 ml, 89 mmol). La solución resultante se calentó en el reactor de microondas durante 5 min a 120 °C. Después de este punto, la reacción se diluyó con una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,40 g). LC/MS: m/e 262,1 (M+H)⁺.

20

INTERMEDIO 49

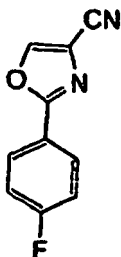


25

4-Etilil-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol

5 A una solución del Intermedio 48 (1,4 g, 5,4 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió K_2CO_3 (746 mg, 5,4 mmol). La solución resultante se calentó y se dejó en agitación durante 12 h. Después de este punto, la solución se diluyó con H_2O y Et_2O . La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,01 g). LC/MS: m/e 188,1(M+H)⁺.

INTERMEDIO 50

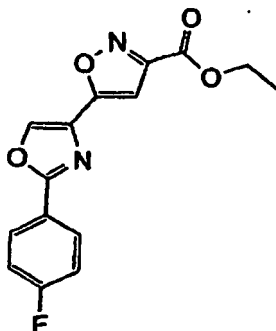


10

2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-carbonitrilo

15 A una solución del Intermedio 1 (2,1 g, 6,8 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (787 mg, 0,68 mmol) y $Zn(CN)_2$ (1,20 g, 10,2 mmol). La solución resultante se calentó en un reactor de microondas durante 15 min a 120 °C. Después de este punto, la reacción se diluyó con una solución sat. de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (260 mg). LC/MS: m/e 189,2 (M+H)⁺.

20 INTERMEDIO 51

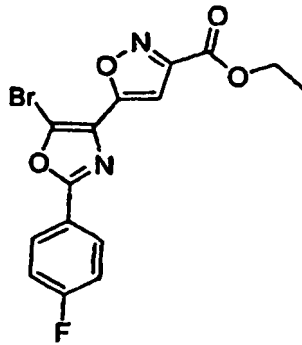


25

5-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-yl]isoxazol-3-carboxilato de etilo

30 A una solución agitada del Intermedio 49 (1,1 g, 5,9 mmol) en 1:1 de THF/DCM (40 ml) se le añadieron (2Z)-cloro(hidroxiimino)etanoato de etilo (1,3 g, 8,8 mmol) y TEA (2,4 ml, 17,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 48 h a ta. Después de este punto, la solución se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (469 mg). LC/MS: m/e 303,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 52

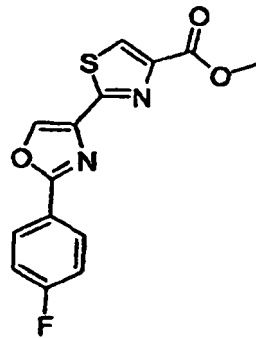


5-[5-bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]isoxazol-3-carboxilato de etilo

5 El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 51. LC/MS: m/e. 382,9(M+H)⁺

INTERMEDIO 53

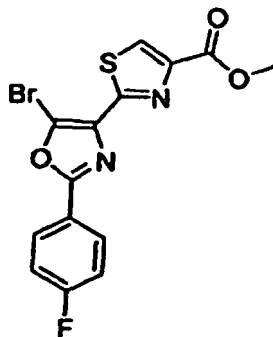
10



2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

15 El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo. LC/MS: m/e 304,9(M+H)⁺.

INTERMEDIO 54

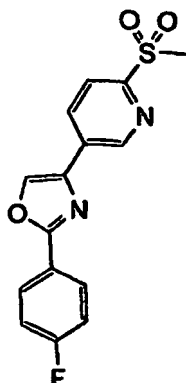


20

2-[5-bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

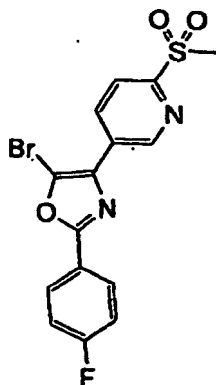
25 El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 53. LC/MS: m/e 384,9(M+H)⁺.

INTERMEDIO 55

5 5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfonil)piridina

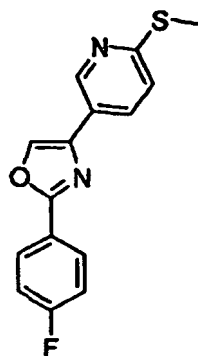
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 2-bromo-5-metilsulfonilpiridina. LC/MS: m/e 318,9(M+H)⁺

10 INTERMEDIO 56

15 5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfonil)piridina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 55. LC/MS: m/e 398,9(M+H)⁺.

20 INTERMEDIO 57

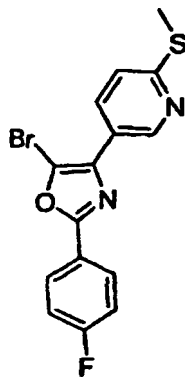


5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfanil)piridina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 5-bromo-2-metiltiopiridina. LC/MS: m/e 286,9(M+H)⁺

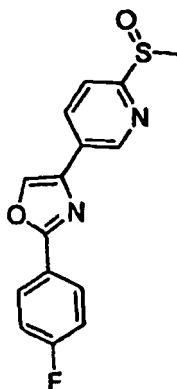
5

INTERMEDIO 58

10 5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfanil)piridina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 57. LC/MS: m/e 366,8 (M+H)⁺

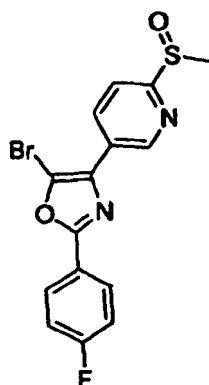
15 INTERMEDIO 59

20 (R)-5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfinil)piridina y (S)-5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfinil)piridina

A una solución del Intermedio 54 (1,8 g, 6,3 mmol) en DCM (400 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de mCPBA (1,4 g, 6,3 mmol) en DCM (100 ml) durante 4 h. Tras la adición completa, la solución se agitó durante 30 min más. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la reacción se interrumpió con una solución sat. de NaHSO₃, se extrajo con DCM, se lavó con una solución sat. de Na₂CO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,14 g). LC/MS: m/e 302,9 (M+H)⁺.

25

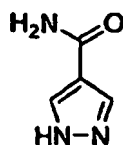
INTERMEDIO 60

5 (R)-5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfinil)piridina y (S)-5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(metilsulfinil)piridina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 59. LC/MS: m/e 282,8 (M+H)⁺.

10

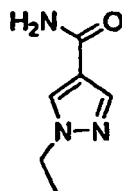
INTERMEDIO 61

15 1H-Pirazol-4-carboxamida

La mezcla de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (2,0 g, 17,8 mmol) y cloruro de tionilo (20 ml, 168 mmol) se calentó a reflujo. Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró, y después se secó a presión reducida durante 0,5 h. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (35 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió a una solución de hidróxido de amonio (46,8 ml, 357 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 12 h. Después de este punto, la mezcla se concentró, se añadieron CH₃OH/CH₂Cl₂ (1:10, 40 ml) y se agitó durante 10 min. La solución se filtró y se lavó con CH₃OH/CH₂Cl₂ (1:10). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,5 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS: m/e 112,0 (M+H)⁺.

20

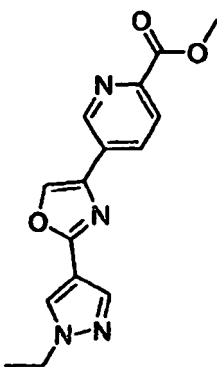
25 INTERMEDIO 62

30 1-Etil-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución del intermedio 61 (1,5 g, 13,5 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió K₂CO₃ en polvo (5,6 g, 40,5 mmol). Después de 10 min, se añadió bromoetano (1,2 ml, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS: m/e 140,1 (M+H)⁺.

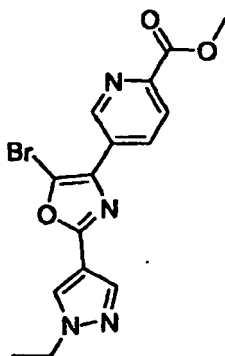
35

INTERMEDIO 63

5 5-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo

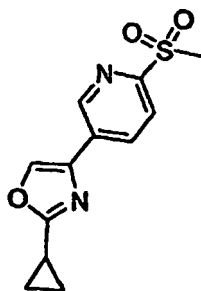
A una solución del Intermedio 39 (650 mg, 2,5 mmol) en tolueno (20 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió el Intermedio 62 (876 mg, 6,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg). LC/MS: m/e 299,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 64

15 5-[5-bromo-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 63. LC/MS: m/e 379,2 (M+H)⁺.

20 INTERMEDIO 65



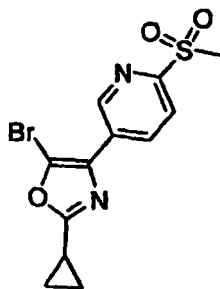
25

5-(2-Ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)-2-(metilsulfonil)piridina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 44, con la excepción de que se partió del Intermedio 43. LC/MS: m/e 264,9 (M+H)⁺.

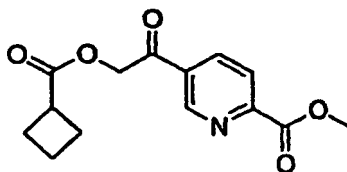
5

INTERMEDIO 66

10 5-(5-Bromo-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)-2-(metilsulfonil)piridina

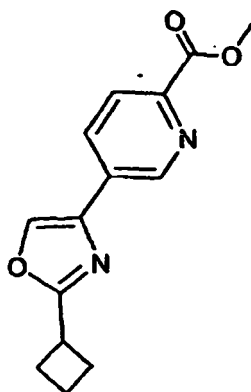
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 62. LC/MS: m/e 344,8 (M+H)⁺.

15 INTERMEDIO 67

20 5-((ciclobutilcarbonil)oxi)acetil}piridin-2-carboxilato de metilo

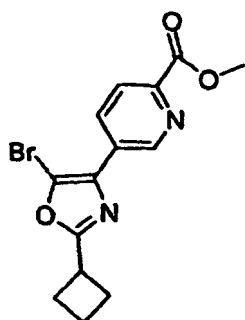
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 40, con la excepción de que el Intermedio 39 se acopló con ácido ciclobutil carboxílico. LC/MS: m/e 278,0 (M+H)⁺

25 INTERMEDIO 68

5-(2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo

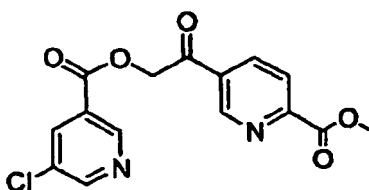
30 El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 44 partiendo del Intermedio 64. LC/MS: m/e 259,1 (M+H)⁺

INTERMEDIO 69

5 5-(5-bromo-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo

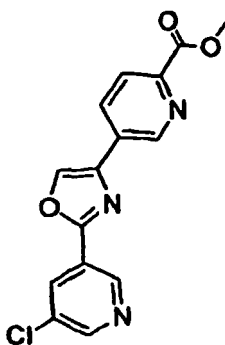
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 68. LC/MS: m/e 338,9(M+H)⁺

10 INTERMEDIO 70

15 5-(((5-cloropiridin-3-il)carbonil]oxi]acetil)piridin-2-carboxilato de metilo

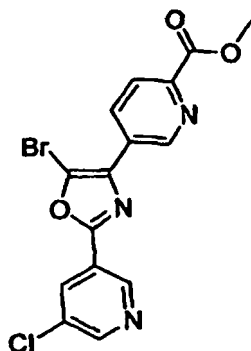
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 40, con la excepción de que el Intermedio 39 se acopló con ácido 5-cloropiridin-3-carboxílico. LC/MS: m/e 335,0(M+H)⁺.

20 INTERMEDIO 71

25 5-[2-(5-cloropiridin-3-il)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 44 partiendo del Intermedio 70. LC/MS: m/e 315,9(M+H)⁺.

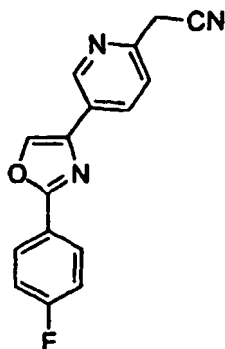
INTERMEDIO 72



5 5-[5-bromo-2-(5-cloropiridin-3-il)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 71. LC/MS: m/e 395,8(M+H)⁺.

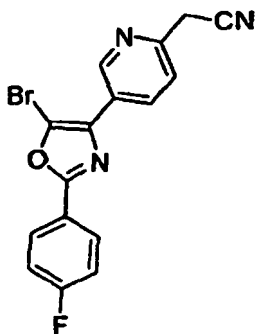
10 INTERMEDIO 73



15 {5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il}acetonitrilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con (5-bromopiridin-2-il)acetonitrilo. LC/MS: m/e 280,0 (M+H)⁺.

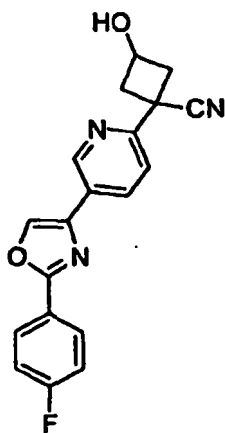
20 INTERMEDIO 74



25 {5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il}acetonitrilo

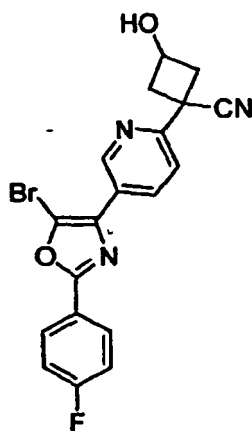
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 359,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 75

5 1-[5-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo

A una solución del Intermedio 73 (100 mg, 0,4 mmol) en DMF (8 ml) a ta se le añadió NaH (31,5 mg, 0,8 mmol) seguido de epiclorohidrina (39,8 mg, 0,4 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la reacción se interrumpió con H₂O, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (16 mg). LC/MS: m/e 336,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 76



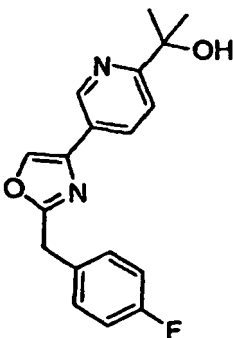
15

1-[5-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 415,9 (M+H)⁺.

20

INTERMEDIO 77

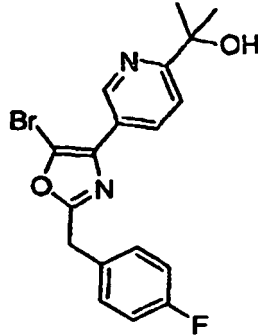


2-{5-[2-(4-Fluorobencil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il}propan-2-ol

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se reemplazó por el Intermedio 25. LC/MS: m/e 313,1 (M+H)⁺.

5

INTERMEDIO 78

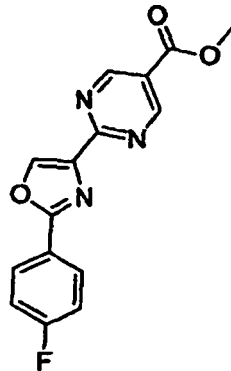


10 2-{5-[5-Bromo-2-(4-fluorobencil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il}propan-2-ol

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27. LC/MS: m/e 393,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 79

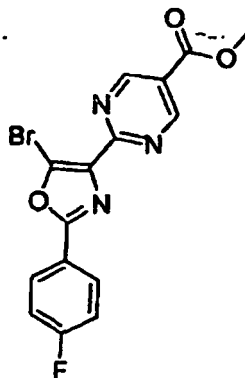
15



2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo

20 El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 2-cloropirimidin-5-carboxilato de metilo. LC/MS: m/e 300,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 80



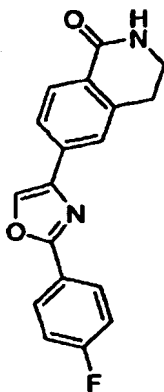
25

2-[5-bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 79. LC/MS: m/e 377,9 (M+H)⁺.

5

INTERMEDIO 81

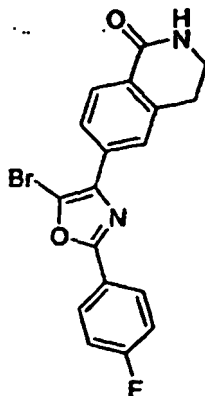


10 6-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 2584). LC/MS: m/e 309,3 (M+H)⁺.

15

INTERMEDIO 82

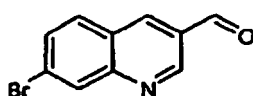


20 6-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1-(2H)-ona

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 81. LC/MS: m/e 388,9 (M+H)⁺.

25

INTERMEDIO 83

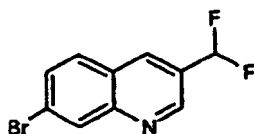


30

7-Bromoquinolin-3-carbaldehído

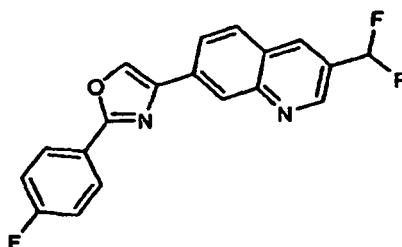
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito por Sato, I.; Nakao, T.; Sugie, R.; Kawasaki, T.; Soai, K. Synthesis 2004, 9, 1419.

INTERMEDIO 84

5 7-Bromo-3-(difluorometil)quinolina

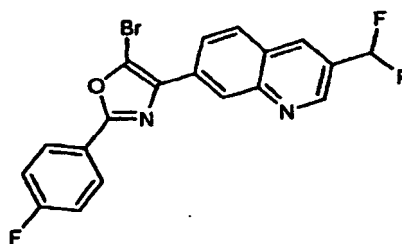
Se disolvió el Intermedio 83 (72 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió una solución de Deoxo-Fluor (0,096 ml, 0,519 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) seguido de EtOH (0,004 ml, 0,069 mmol). Se agitó durante una noche a ta. Se diluyó con CH₂Cl₂ y se añadió NaHCO₃ sat. Se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó y se secó a alto vacío a ta. Aceite de color amarillo claro. Se purificó por TLC prep. (SiO₂, 20 x 20 cm, 1000 micrómetros, 1 placa; hexano-EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto del título (59 mg). LC/MS: [M+H]⁺ m/e 258, 260 (M+H)⁺.

15 INTERMEDIO 85

20 3-(Difluorometil)-7-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]quinolina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con 7-Bromo-3-(difluorometil)quinolina. LC/MS: m/e 341,5.

INTERMEDIO 86

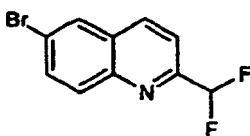


25

30 7-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-3-(difluorometil)quinolina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 85 LC/MS: m/e 421 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 87

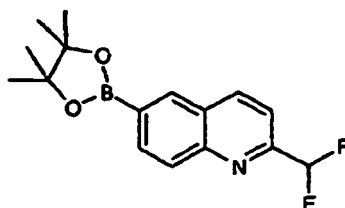


35

6-Bromo-2-(difluorometil)quinolina

Se suspendió 6-bromoquinolin-2-carbaldehído (472 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió una solución de Deoxo-Fluor (0,627 ml, 3,4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) seguido de EtOH (0,023 ml, 0,4 mmol). Se agitó durante 48 h a ta. Se diluyó con CH₂Cl₂ y se añadió NaHCO₃ sat. Se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3), los extractos se lavaron con salmuera (x 1), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se secaron a alto vacío a ta. Los sólidos de color pardo claro se disolvieron en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂-MeOH y se agitaron con una pequeña cantidad de gel de sílice durante 15 min. Se filtraron, se evaporaron y se secaron a alto vacío a ta para proporcionar el compuesto del título (491 mg). LC/MS: m/e 258, 260 (M+H)⁺.

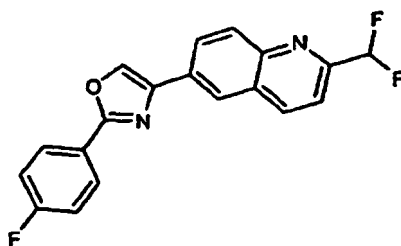
INTERMEDIO 88

2-(Difluorometil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Se mezcló el Intermedio 87 (504 mg, 1,953 mmol), bis(pinacolato)diboro (506 mg, 1,992 mmol), PdCl₂(dppf) (43 mg, 0,059 mmol) y KOAc (575 mg, 5,86 mmol) con DMSO (4,0 ml) en un vial cerrado herméticamente. Se desgasificó mediante burbujeo en gas N₂ y después en un recipiente de blanketing con N₂ y se cerró herméticamente con un tapón de Teflon. Se calentó a 80 °C. Se calentó y se agitó durante una noche.

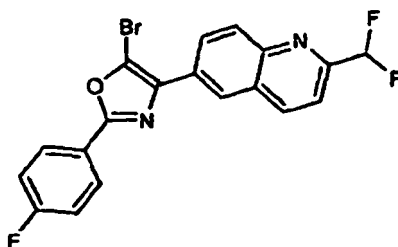
Se enfrió a ta después de 16 h. Se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (x 3), se lavó con salmuera (x 1), se secó sobre MgSO₄, se decoloró con carbón, se filtró, se evaporó y se secó a alto vacío a ta para proporcionar el compuesto del título (788 mg). LC/MS: m/e 306 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 89

2-(Difluorometil)-6-[2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]quinolina

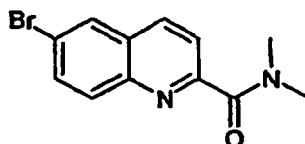
Se disolvió trifluorometanosulfonato de 2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-ilo (185 mg, 0,593 mmol) y el Intermedio 88 (263 mg, 0,652 mmol) en DMF (3,2 ml) y se añadió PdCl₂(dppf) (13 mg, 0,018 mmol) seguido de Na₂CO₃ (314 mg, 2,97 mmol) y agua (0,72 ml) en un tubo cerrado herméticamente. El matraz se cerró herméticamente con un tapón de Teflon y se calentó a 90 °C. Después de 5 h la reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Los extractos se lavaron con salmuera (x 1), se secaron sobre MgSO₄, se decoloraron con carbón y se filtraron a través de filtercel. El filtrado se evaporó a sequedad y se secó a alto vacío a ta. Los sólidos de color pardo se purificaron por TLC prep. (SiO₂, 20 x 20 cm, 1000 micrómetros, 3 placas; hexano-EtOAc, 3:1) para proporcionar el compuesto del título (109 mg). LC/MS: m/e 341 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 90

5 6-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-2-(difluorometil)quinolina

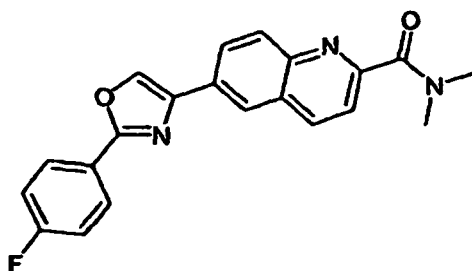
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 89. LC/MS: m/e 421 (M+H)⁺.

10 INTERMEDIO 91

15 6-Bromo-N,N-dimetilquinolin-2-carboxamida

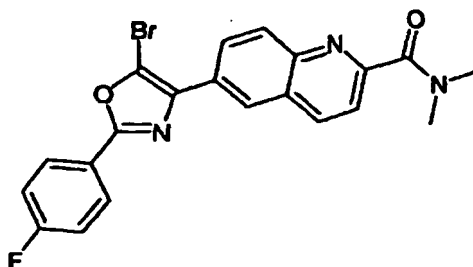
Se suspendió el ácido 6-bromoquinolin-2-carboxílico (1,0 g, 3,93 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió DMF (0,91 ml, 11,78 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,688 ml, 7,86 mmol) durante unos pocos min. Se calentó a ta, se agitó durante 1 h y después se burbujeó en gas dimetilamina durante varios min. La mezcla de color ámbar oscuro se agitó a ta durante una noche. La solución se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Los extractos se lavaron salmuera (x 1), se secaron sobre MgSO₄, se decoloraron con carbón, se filtraron, se evaporaron y se secaron a alto vacío a ta para proporcionar el compuesto del título (990 mg). LC/MS: m/e 279, 281 (M+H)⁺.

25 INTERMEDIO 92

30 6-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-N,N-dimetilquinolin-2-carboxamida

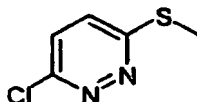
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con Intermedio 91. LC/MS: m/e 362,4 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 93

5 6-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-N,N-dimetilquinolin-2-carboxamida

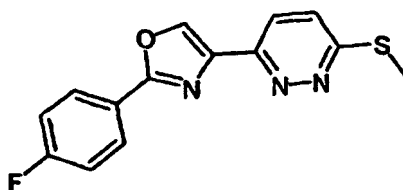
El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 92. LC/MS: m/e 442,1 (M+H)⁺.

10 INTERMEDIO 94

15 3-Cloro-6-(metilsulfanil)piridazina

Se disolvió 2,5-dicloropiridazina (8,7 g, 58,4 mmol) en DMF (30 ml) y se añadió una solución de CH₃SNa (4,1 g, 58,5 mmol) en DMF (60 ml) durante 15 min. Leve exotermia que se controló mediante el uso de un baño de agua fría. Se agitó a ta durante 12 h. Se evaporó gran parte de la DMF (~50 ml) y después se diluyó con un gran volumen de agua cuando el sólido precipitó. Se agito a ta durante 2 h, después se filtraron los sólidos de color blanco y se lavaron con agua. Se disolvió el sólido en CH₂Cl₂, se separó el agua y se secó sobre MgSO₄. Se filtró, se evaporó y se secó a alto vacío a ta para proporcionar el compuesto del título (5,77 g). LC/MS: m/e 161 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 95

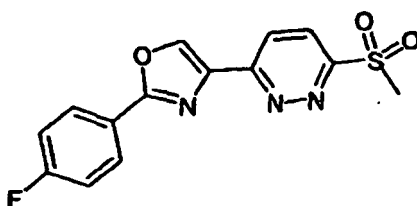


25

30 3-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-6-(metilsulfanil)piridazina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 11, con la excepción de que el Intermedio 1 se acopló con Intermedio 94. LC/MS: m/e 288 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 96

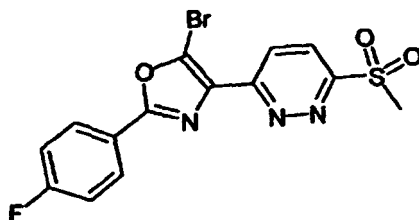


35

3-[2-(4-Fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-6-(metilsulfonil)piridazina

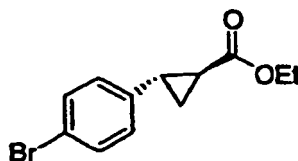
El Intermedio 95 (135 mg, 0,47 mmol) en MeOH (25,0 ml) se trató gota a gota con una solución de oxona (867 mg, 1,41 mmol) en agua (5,0 ml) y se agitó a ta. Después, la solución se evaporó a sequedad, se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (134 mg). LC/MS: m/e 320 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 97

3-[5-Bromo-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-6-(metilsulfonil)piridazina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Intermedio 27 partiendo del Intermedio 96. LC/MS: m/e 399,7 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 98

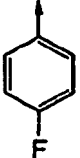
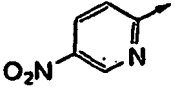
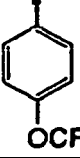
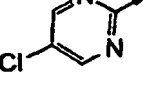
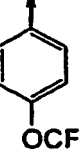
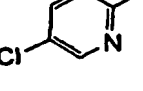
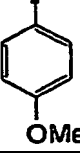
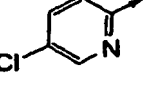
(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 1 boca y de 1 l equipado con un agitador magnético se añadieron 265 ml de metil terc-butil éter. El matraz se evacuó y se lavó abundantemente tres veces con nitrógeno. Se añadió 2,2'-Isopropilideno bis[(4R)-4-terc-butil-2-oxazolidina] (2,39 g, 8,03 mmol) seguido de un complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y benceno (4,49 g, 8,03 mmol). La suspensión de color verde se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y después se filtró. El filtrado se añadió en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termopar, un burbujeador de nitrógeno y un embudo de adición. Después, a esta solución se le añadió 4-bromoestireno (150 g, 0,803 mol) y la reacción se enfrió a 0 °C a través de un baño de hielo/agua. Se disolvió diazoacetato de etilo (167 ml, 1,606 mol) en 1675 ml de MTBE y la solución se evacuó/lavó abundantemente tres veces con nitrógeno. Después, esta solución se añadió a un embudo de adición y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Se observó una ligera exotermia. Se dejó que el diazoacetato de etilo se añadiera lentamente durante el fin de semana y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se vertió en un gran extractor y se diluyó con 4 l de MTBE. Los extractos orgánicos se lavaron con 2 x 1 L de hidróxido de amonio ac. al 3 % y 2 l de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en heptano y una pequeña cantidad de diclorometano, se inyectó sobre una columna ISCO de 1500 g rellena previamente en heptano. La columna se eluyó con heptano al 100 % sobre 1 volumen de columna, acetato de etilo al 0-20 %/heptano sobre 6,5 volúmenes de columna, y se mantuvo en acetato de etilo al 20 %/heptano sobre 8 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron para dar 191 g (rendimiento del 88 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, (CDCl₃): 7,42 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

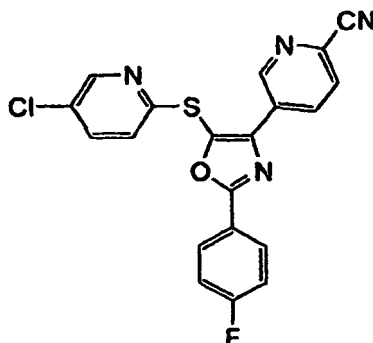
Los compuestos en la Tabla 6 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 12.

Tabla 6

Ejemplo	R ₂	R ₃	LCMS: observado <i>m/e</i> (M+H)
57			477,1
58			478,1
59			438,1
60			439,1
61			437,2
62			425,1
63			424,2
64			423,1
65			455,0

66			453,0
67			508,9
68			507,9
69			454,0

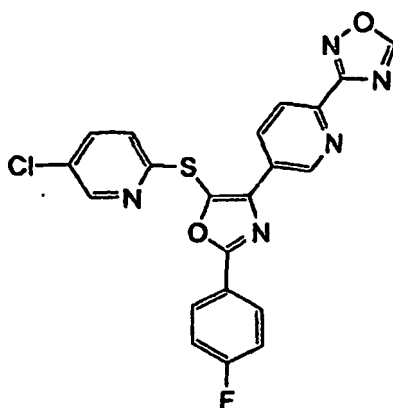
EJEMPLO 70

5 5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 33. LC/MS: m/e 409,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 7,39 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

10

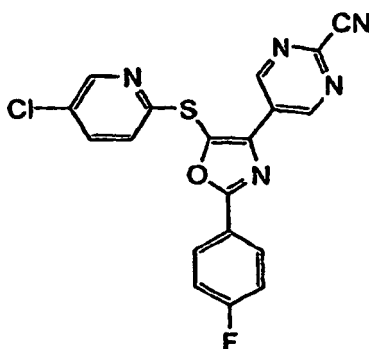
EJEMPLO 71



5-Cloro-2-([2-(4-fluorofenil)-4-[6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il]sulfanil)piridina

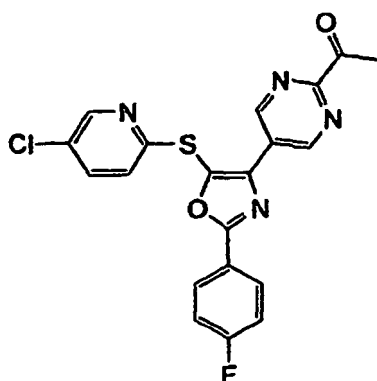
Al Ejemplo 70 (100 mg, 0,25 mmol) en 10 ml de EtOH se le añadieron 1,0 ml de NH₂OH acuoso al 50 % en peso y 15 mg de K₂CO₃. La reacción se calentó a 120 °C durante 5 min a través de irradiación por microondas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en 5 ml de ortoformiato de trietilo, 10 ml de EtOH y 1 ml de TFA. La reacción se calentó a 100 °C durante 10 min a través de irradiación por microondas. Los volátiles se retiraron y el residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (64 mg). LC/MS: m/e 452,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 7,37-7,41 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).

EJEMPLO 72

5-[5-([5-Cloropiridin-2-il]sulfanil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-carbonitrilo

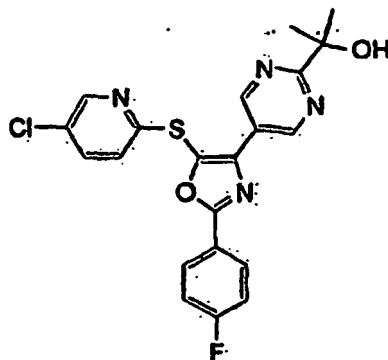
El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 31. LC/MS: m/e 410,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 7,41 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,61 (s, 2H).

EJEMPLO 73

1-(5-[5-([5-Cloropiridin-2-il]sulfanil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-il)etanona

Una solución de 5-[5-([5-cloropiridin-2-il]sulfanil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-carbonitrilo (Ejemplo 72) (87 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (0,7 ml, 2,1 mmol, 3,0 M en THF) a ta. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (13 mg). LC/MS: m/e 427,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 2,70 (s, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,27 (m, 2H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,57 (s, 2H).

EJEMPLO 74

5 2-(5-{5-[(5-Chloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol

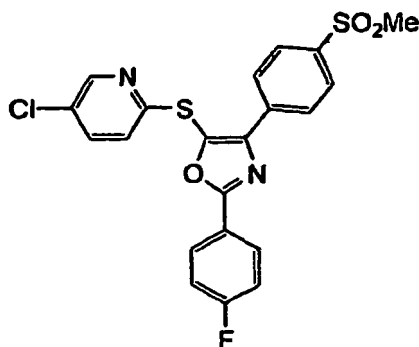
Una solución de 1-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}pirimidin-2-il)etanona (Ejemplo 73) (12 mg, 0,03 mmol) en THF (5 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (0,09 ml, 0,3 mmol, 3,0 M en THF) a ta. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg). LC/MS: m/e 443,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 1,54 (s, 6H), 4,56 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,39 (s, 2H).

15 Los compuestos en la Tabla 7 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 12.

Tabla 7

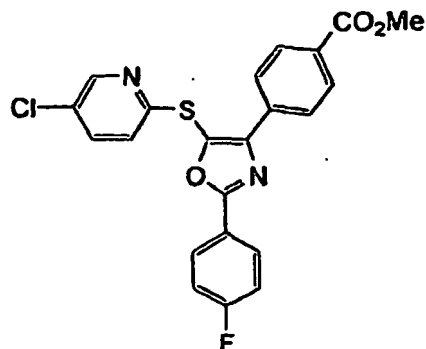
Ejemplo	R ₂	R ₃	LCMS: observado m/e (M+H)
75			427,0
76			438,0
77			443,9

EJEMPLO 78

5 5-Cloro-2-((2-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-oxazol-5-il)sulfanil)piridina

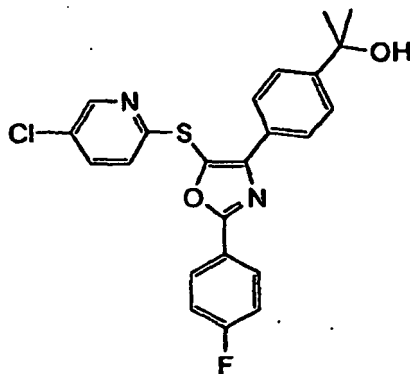
Una solución agitada del Intermedio 29 (1,30 g, 3,30 mmol), 5-cloropiridin-2-tiol (573 mg, 3,90 mmol) y K_2CO_3 (1,36 g, 9,80 mmol) disuelta en 60 ml de NMP se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de este punto, la solución se diluyó con H_2O dest. y EtOAc. La capa orgánica se retiró seguida de secado sobre $MgSO_4$, filtración y concentración, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (130 mg). LC/MS: m/e 460,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,09 (s, 3H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,19 (m, 2H), 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 79

4-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]benzoato de metilo

Una solución agitada del Intermedio 27 (500 mg, 1,30 mmol), 5-cloropiridin-2-tiol (290 mg, 2,00 mmol) y K_2CO_3 (551 mg, 4,00 mmol) disuelta en 20 ml de NMP se calentó a 80 °C durante 12 h. Después de este punto, la solución se diluyó con H_2O dest. y EtOAc. La capa orgánica se retiró seguida de secado sobre $MgSO_4$, filtración y concentración, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (330 mg). LC/MS: m/e 440,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,95 (s, 3H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,13 (m, 2H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

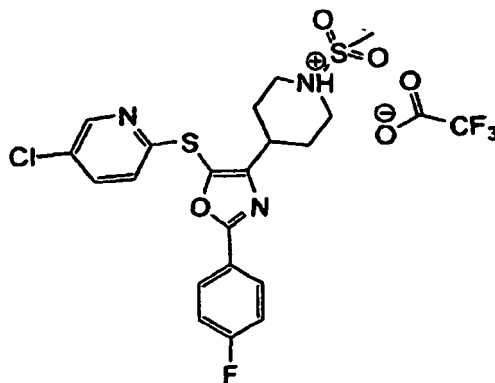
EJEMPLO 80



5 2-(4-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}fenil)propan-2-ol

Una solución de 4-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}benzoato de metilo (Ejemplo 79) (127 mg, 0,29 mmol) en THF (10 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (0,50 ml, 1,4 mmol, 3,0 M en THF) a ta. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la solución se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (100 mg). LC/MS: m/e 441,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 81

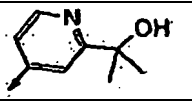
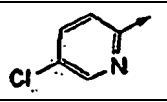
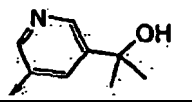
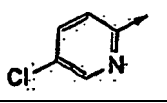


15 Trifluoroacetato de 4-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-1-(metilsulfonil)piperidinio

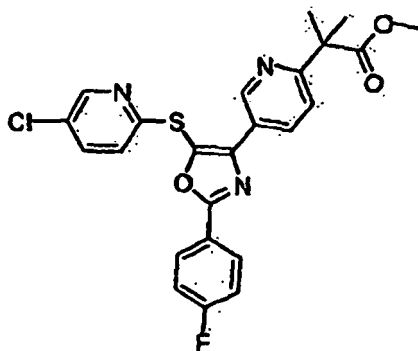
Una solución del Intermedio 35 (100 mg, 0,925 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a ta durante 16 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó por TLC, la solución se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y Na₂S₂O₃ ac. sat. (30 ml). La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el bromuro correspondiente. El material se llevó a la siguiente etapa directamente. En este punto, a una solución de 5-cloropiridin-2-tiol (79 mg, 0,564 mmol) en DME (2 ml) se le añadió K₂CO₃ (113 mg, 0,818 mmol) y se agitó a ta durante 15 min. A la mezcla se le añadió una solución del bromuro recién preparado (110 mg, 0,273 mmol), neocuproína (14,0 mg, 0,068 mmol) y CuI (13 mg, 0,068 mmol) en DME (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. La solución se dejó enfriar a ta, se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 9 mg del compuesto final en forma de una sal TFA. LCMS: m/z 468,0 (M+H)⁺.

Los compuestos en la Tabla 8 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 12.

Tabla 8

Ejemplo	R ₁	R ₂	LCMS: observado <i>m/e</i> (M+H)
82			442,1
83			442,1

EJEMPLO 84



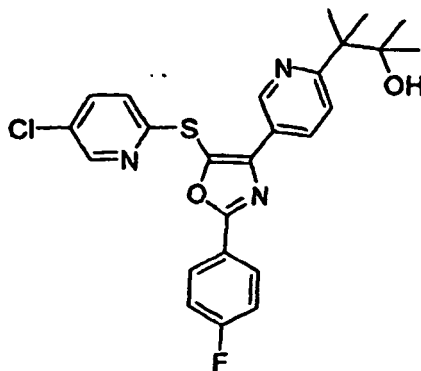
5

2-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 37. LC/MS: *m/e* 484,1 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 85



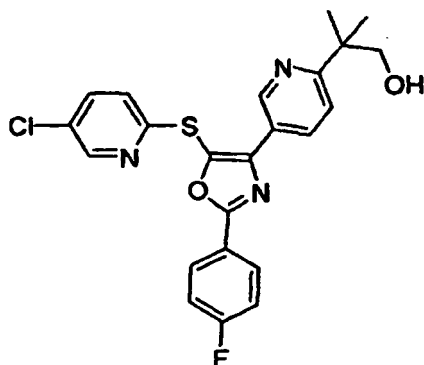
15

3-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)-2,3-dimetilbutan-2-ol

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 80 partiendo del Ejemplo 84. LC/MS: *m/e* 484,2(M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆): δ 1,04 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 7,39 (m, 3H), (7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,44 (m, 2H), 9,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

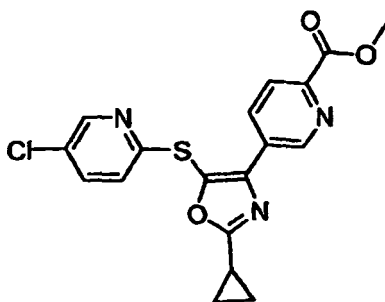
20

EJEMPLO 86

5 2-(5-((5-cloropiridin-2-il)sulfanil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol

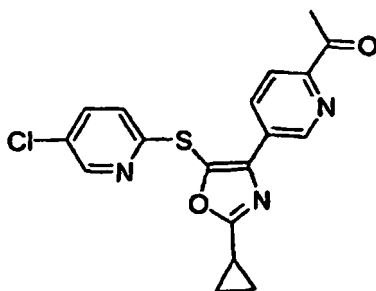
A una solución del Ejemplo 84 (120 mg, 0,2 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se le añadió DIBAL-H (1,0 M/tolueno, 0,6 ml, 0,6 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución de sal de Rochelle agitada vigorosamente/EtOAc (1:1). Tras la eliminación de la capa orgánica, las capas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (95,7 mg). LC/MS: m/e 456,1(M H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆): δ 1,35 (s, 6H), 3,73 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,39 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,47 (d, 2,5J = 2,5 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H).

15 EJEMPLO 87

20 5-((5-cloropiridin-2-il)sulfanil)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución del Intermedio 45 (2,2 g, 6,8 mmol) en NMP (65 ml) a ta se le añadieron 5-cloropiridin-2-tiol (1,19 g, 8,17 mmol) y K₂CO₃ (2,82 g, 20,4 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C durante una noche. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por LC/MS, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,54 g). LC/MS: m/e 387,9 (M+H)⁺.

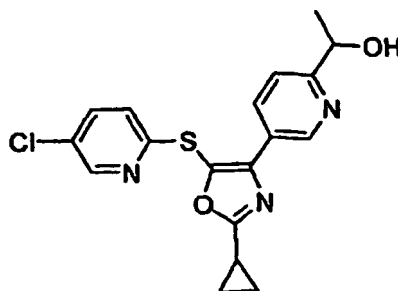
25 EJEMPLO 88



1-(5-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanona

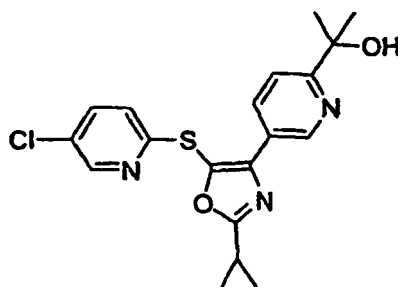
A una solución del Intermedio 87 (2,54 g, 6,55 mmol) en THF (260 ml) a ta se le añadió MeMgBr (3,0 M/Et₂O, 21,8 ml, 65,5 mmol), la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (188 mg). LC/MS: m/e 371,8 (M+H)⁺.

EJEMPLO 89

1-(5-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanol

A una solución del Ejemplo 88 (16 mg, 0,04 mmol) en MeOH (10 ml) a ta se le añadió NaBH₄ (1,6 mg, 0,04 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la reacción se concentró a sequedad y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (12 mg). LC/MS: m/e 373,9(M+H)⁺.

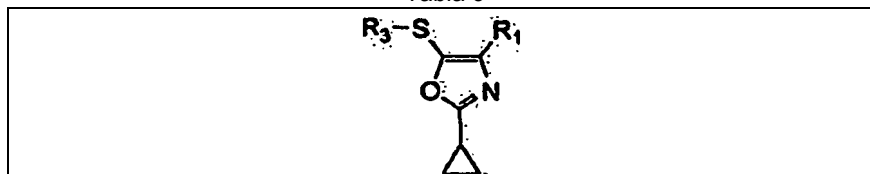
EJEMPLO 90

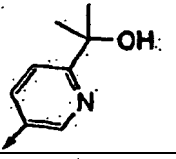
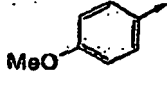
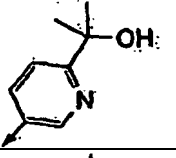
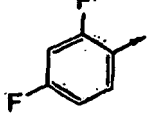
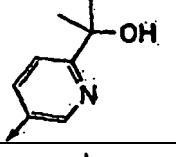
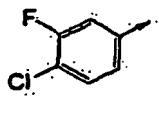
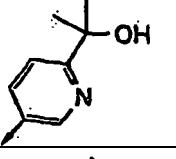
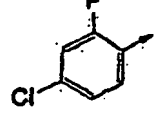
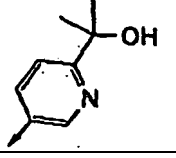
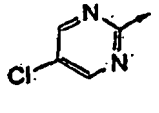
2-(5-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol

A una solución del Ejemplo 87 (2,54 g, 6,5 mmol) en THF (260 ml) a ta se le añadió MeMgBr (3,0 M/Et₂O, 21,8 ml, 65,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,77 g). LC/MS: m/e 387,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 2,19 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 2, 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

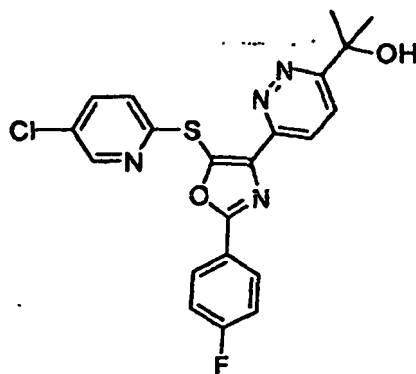
Los compuestos en la Tabla 9 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 12.

Tabla 9



Ejemplo	R ₁	R ₃	LCMS: observado <i>m/e</i> (M+H)
91			383,1
92			388,3
93			405,1
94			405,1
95			389,0

EJEMPLO 96



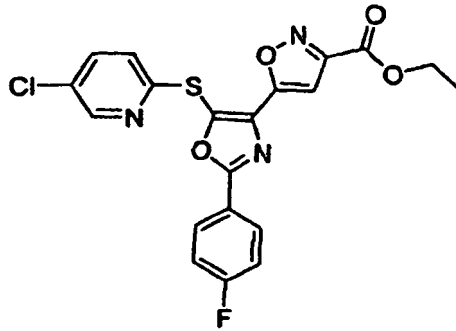
5

2-(6-((5-Cloropiridin-2-il)sulfanil)-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il)piridazin-3-il)propan-2-ol

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12, con la excepción de que el Intermedio 12 se reemplazó por el Intermedio 47. LC/MS: *m/e* 443,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 1,64 (s, 6H), 4,70 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

10

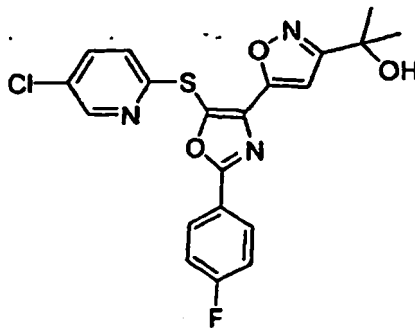
EJEMPLO 97



5 5-[[5-(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]isoxazol-3-carboxilato de etilo

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 52. LC/MS: m/e 445,9 (M+H)⁺

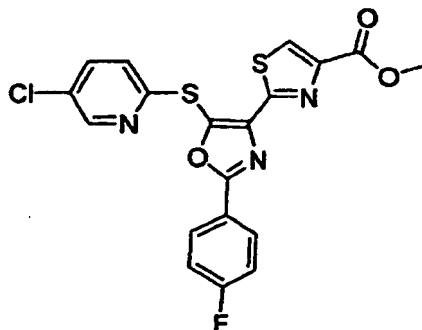
10 EJEMPLO 98



15 2-[[5-(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]isoxazol-3-il]propan-2-ol

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 80 partiendo del Ejemplo 97. LC/MS: m/e 431,9(M+H)⁺

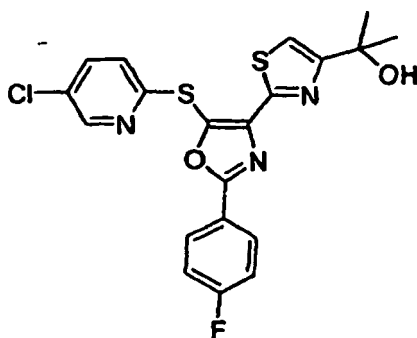
20 EJEMPLO 99



2-[[5-(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

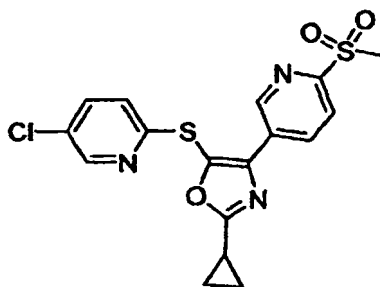
25

EJEMPLO 100

5 2-(2-{5-[(5-Chloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-1,3-tiazol-4-il)propan-2-ol

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 80 partiendo del Ejemplo 99. LC/MS: m/e 447,9(M+H)⁺.

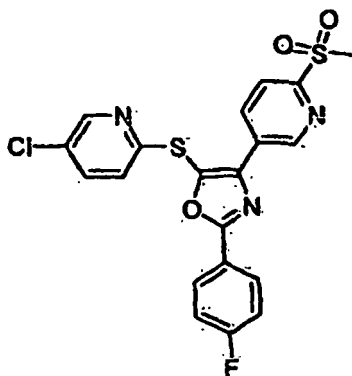
10 EJEMPLO 101

15 5-Cloro-2-({2-ciclopropil-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 66. LC/MS: m/e 407,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2, Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2, 8,5 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

20

EJEMPLO 102

25 5-Cloro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 56. LC/MS: m/e 461,8 (M+H)⁺ RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,28 (s, 3H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,18 (m, 3H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 2,

8 Hz, 1H), 9,49 (d, J = 2 Hz, 1H).

Los compuestos en la Tabla 10 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando el procedimiento para el Ejemplo 78.

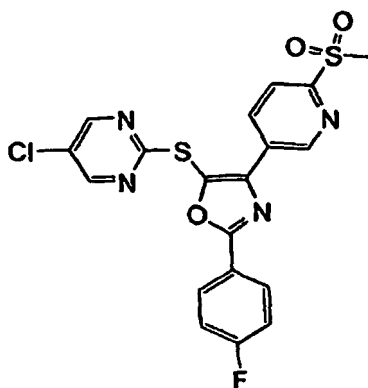
5

Tabla 10

Ejemplo	R ₁	R ₂	LCMS: observado <i>m/e</i> (M+H)
103			462,7
104			461,7
105			429,8
106 A y 106B			445,8

Nota: El Ejemplo 106 es racémico

EJEMPLO 107



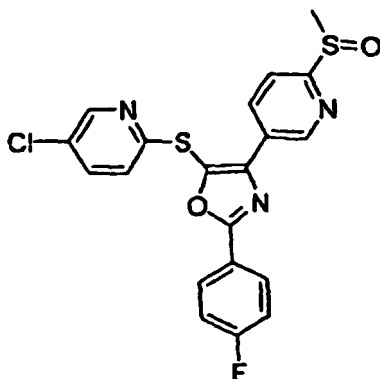
10

5-Cloro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)pirimidina

15

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 56 se acopló con 5-cloropirimidin-2-tiol. LC/MS: *m/e* 461,8 (M+H)⁺ RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,28 (s, 3H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,18 (m, 3H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 9,49 (d, J = 2 Hz, 1H).

EJEMPLO 108

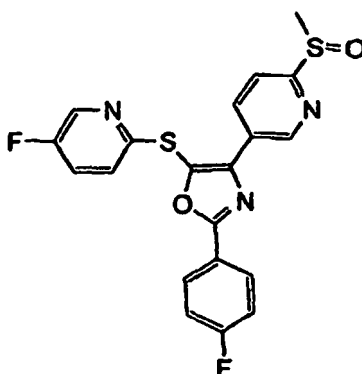


5 (R)-5-Cloro-2-((2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfinil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il)sulfanil)piridina y (S)-5-Cloro-2-((2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfinil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il)sulfanil)piridina

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 60. LC/MS: m/e 445,8 (M+H)⁺

10

EJEMPLO 109

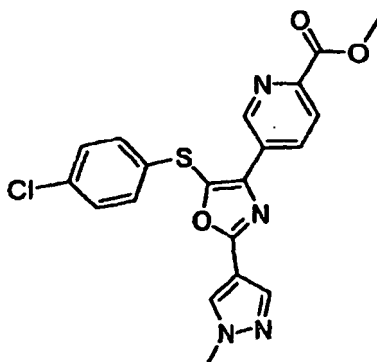


15 (R)-5-Fluoro-2-((2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfinil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il)sulfanil)piridina y (S)-5-Fluoro-2-((2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfinil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il)sulfanil)piridina

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 108 partiendo del Intermedio 60 reemplazando 5-cloropiridin-2-tiol por 5-fluoropiridin-2-tiol. LC/MS: m/e 445,8 (M+H)⁺

20

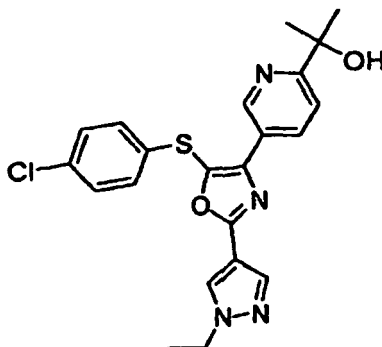
EJEMPLO 110



5-(5-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo

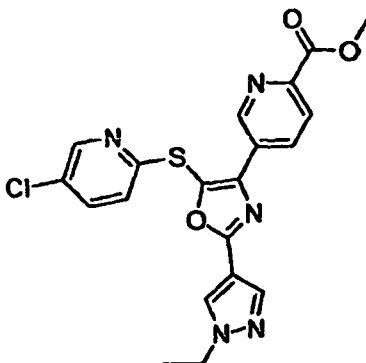
El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 61. LC/MS: m/e 441,2 (M+H)⁺.

5
EJEMPLO 111

10 2-(5-{5-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol

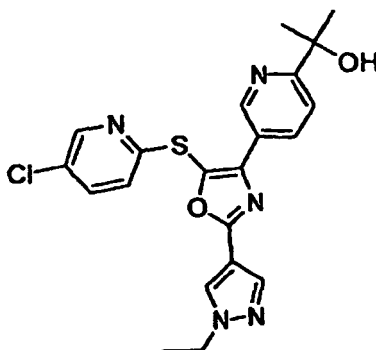
El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 80 partiendo del Ejemplo 110. LC/MS: m/e 441,3 (M+H)⁺.

15
EJEMPLO 112

20 5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 64 y 4-Clorobencenotiol se reemplazó por 5-cloropiridin-2-tiol. LC/MS: m/e 441,9 (M+H)⁺.

25
EJEMPLO 113

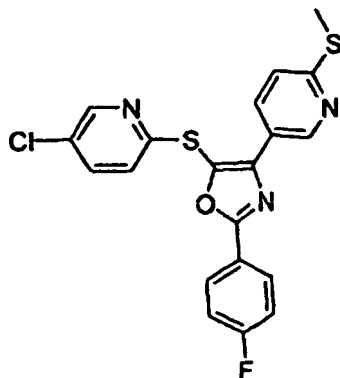


2-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 80 partiendo del Ejemplo 112. LC/MS: m/e 442,1 (M+H)⁺.

5

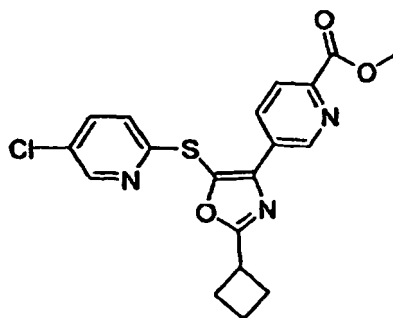
EJEMPLO 114

10 5-Cloro-2-([2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il]sulfanil)piridina

El compuesto diana se preparó de forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 58. LC/MS: m/e 429,8 (M+H)⁺. RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2,62 (s, 3H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H).

15

EJEMPLO 115



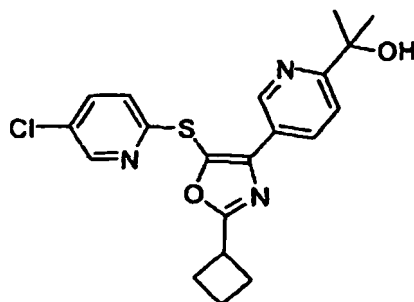
20

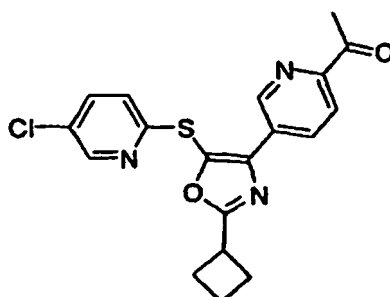
20 5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-carboxilato de metilo

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 87, con la excepción de que el Intermedio 45 se reemplazó por el Intermedio 69. LC/MS: m/e 401,9 (M+H)⁺

25

EJEMPLO 116A Y EJEMPLO 116B



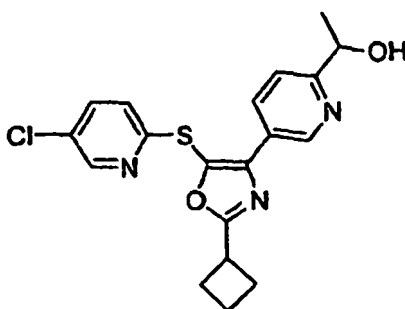
2-(5-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol5 1-(5-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanona

A una solución del Ejemplo 115 (264 mg, 0,6 mmol) en THF (20 ml) a ta se le añadió MeMgBr (3,0 M/Et₂O, 2,19 ml, 6,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. Tras la finalización de la reacción según se determinó mediante el análisis por TLC, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (201 mg) junto con metil cetona en forma de un subproducto.

15 Para 116A: LC/MS: m/e 401,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 3,0, 8,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

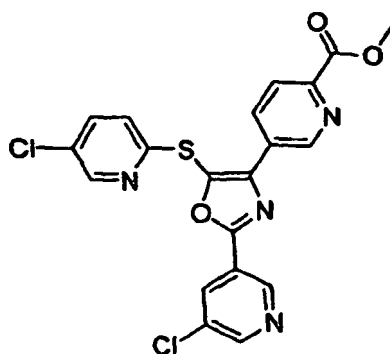
20 Para 116B: m/e 385,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2,10 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,41(s,1H), 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H).

EJEMPLO 117

25 (R)-1-(5-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanol y (S)-1-(5-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanol

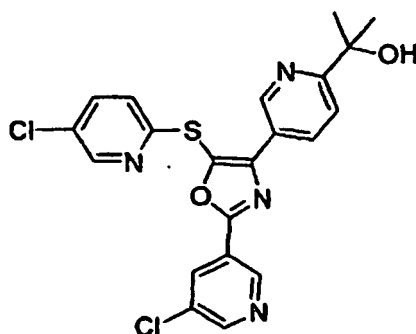
30 El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 89, con la excepción de que el Ejemplo 88 se reemplazó por el Ejemplo 116B. LC/MS: m/e 387,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,50(m,4H), 3,75 (m, 1H), 4,13 (a, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1 Hz), 8,40 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 118

5 5-(2-(5-cloropiridin-3-il)-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo

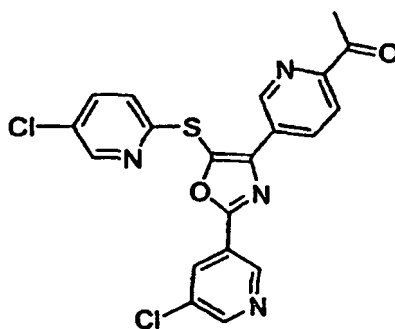
El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 72. LC/MS: m/e 458,8 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 119

15 2-(5-(2-(5-Cloropiridin-3-il)-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il)propan-2-ol

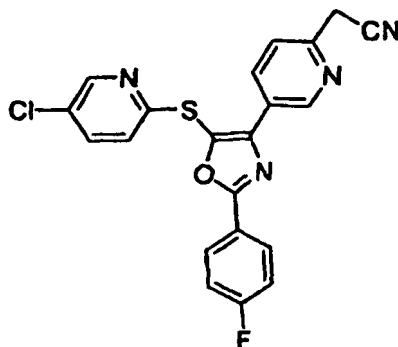
El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 80 partiendo del Ejemplo 118. LC/MS: m/e 458,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,60 (s, 6H), 4,81 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,44 (m, 3H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,27 (dd, J = 2,0, 6,5 Hz, 2H).

20 EJEMPLO 120

25 1-(5-(2-(5-Cloropiridin-3-il)-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il)etanon

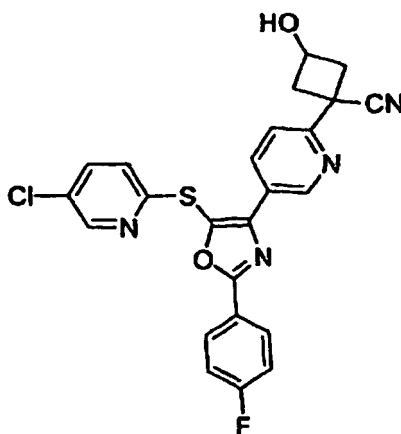
El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 116B partiendo del Ejemplo 118. LC/MS: m/e 442,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2,77 (s, 3H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 121

5 1-(5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)acetoniitrilo

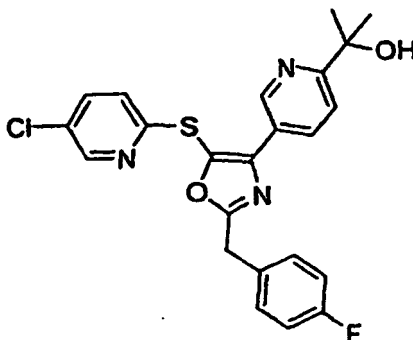
El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 74. LC/MS: m/e 422,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4,00 (s, 3H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,5, 8,0 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 122

15 1-(5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 76. LC/MS: m/e 478,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): δ 1,68 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 8,24 (m, 2H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H).

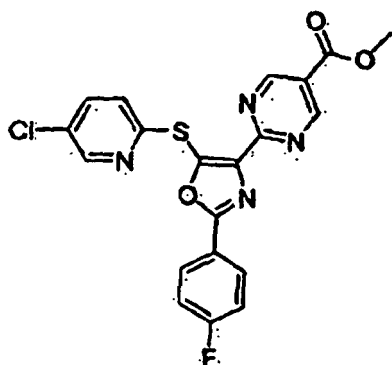
EJEMPLO 123



2-(5-[5-(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorobencil)-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il)propan-2-ol

5 El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 78. LC/MS: m/e 456,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d6): δ 1,51 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 7,15 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 124

2-[5-[5-(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo

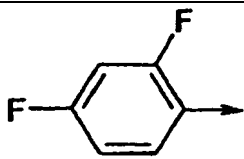
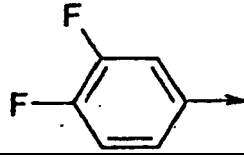
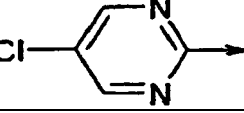
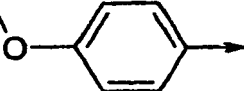
15 El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 78, con la excepción de que el Intermedio 29 se reemplazó por el Intermedio 80. LC/MS: m/e 442,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4,02 (s, 3H), 7,20 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,39 (s, 2H).

Los Ejemplos en la Tabla 11 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 50, Etapa F.

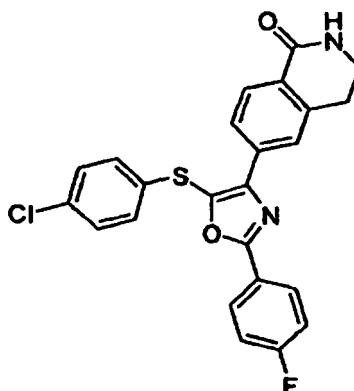
20

Tabla 11

Ejemplo	R ₃	LCMS: observado m/e (M+H)
125		409.2
126		442.1
127		442.1
128		421.2

129		426.1
130		426.1
131		426.1
132		420.2

EJEMPLO 133



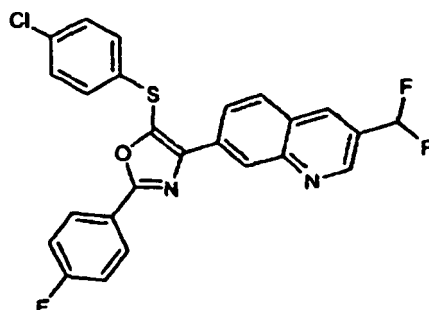
5

6-[5-[(4-Chlorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 82. LC/MS: m/e 451,2 (M+H)⁺.

10

EJEMPLO 134

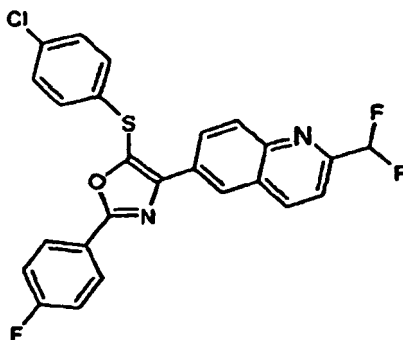
15 7-[5-[(4-Chlorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-3-(difluorometil)quinolina

El Intermedio 86 se disolvió con 4-clorotiofenol (23 mg, 0,157 mmol) en NMP (1 ml) y se añadió una dispersión en aceite al 60 % de NaH (6,3 mg, 0,157 mmol). El desprendimiento de gas vigoroso y la mezcla de reacción se volvieron de color púrpura oscuro. Se agitó a ta durante 20 min, después se combinó una solución del intermedio (36 mg, 0,071 mmol) en NMP (1 ml), la solución de tiolato que se ha preparado anteriormente y CuI (13,6 mg, 0,071 mmol) en un vial cerrado herméticamente se desgasificó con N₂, se cerró herméticamente con un tapón de Teflon y

20

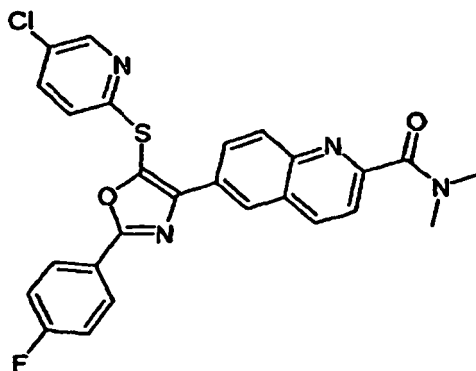
se calentó a 120 °C. Se calentó durante 7 h, después se enfrió a ta y se agitó durante una noche. Se diluyó con NaHCO₃ sat. (9 ml) y NH₃ conc. (1 ml) y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se lavaron con salmuera (x 1), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se secaron a alto vacío a ta. El aceite de color ámbar se purificó por TLC prep. (SiO₂, 20 x 20 cm, 1000 micrómetros, 3 placas; hexano-EtOAc, 3:1) para proporcionar el compuesto del título (26 mg). LC/MS: m/e 482,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,94 (t, J = 55,85 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,55 Hz, 2H), 7,3 (m, 4H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,1 (s, 1H).

EJEMPLO 135

6-{5-[(4-Chlorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-2-(difluorometil)quinolina

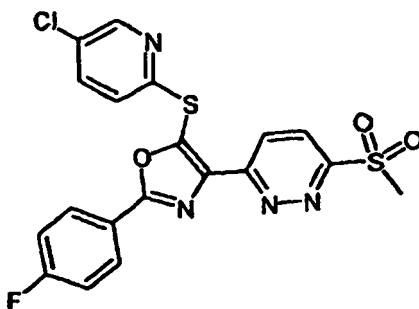
El compuesto del título se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 90. LC/MS: m/e 483,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,84 (t, J = 55,35, 1H), 7,25 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,8 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (m, 3H), 8,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 1,8, 8,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).

EJEMPLO 136

6-{5-[(5-Chloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-N,N-dimetilquinolin-2-carboxamida

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 93. LC/MS: m/e 505,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,21 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 7,085 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,6 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).

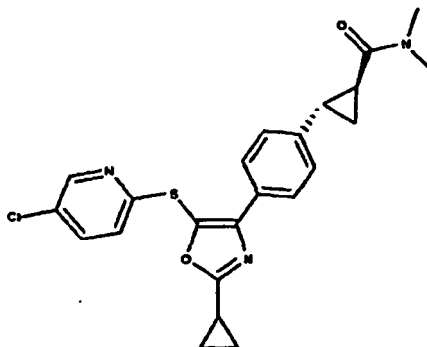
EJEMPLO 137



3-[5-[(5-Cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-6-(metilsulfonyl)piridazina

El compuesto diana se preparó de una forma análoga al Ejemplo 12 partiendo del Intermedio 97. LC/MS: m/e 462,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,50 (s, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,3 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,58 (t, J = 8,7 Hz, 1H).

EJEMPLO 138

(1S,2S)-2-[4-{5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}fenil]-N,N-dimetilciclopropanocarboxamida

Etapa A. Una solución del Intermedio 24 (478 mg, 1,858 mmol), aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (68 mg, 0,093 mmol), dppf (51 mg, 0,093 mmol), KOAc (secado en estufa) (547 mg, 5,57 mmol), bis(pinacolato)diboro (613 mg, 2,415 mmol) en dioxano (4,3 ml) se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 150 °C durante 20 min a través de irradiación por microondas. A esta mezcla se le añadieron el Intermedio 98 (500 mg, 1,858 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (130 mg, 0,186 mmol), carbonato sódico (1 ml de una solución acuosa 1 M). La mezcla se calentó a 150 °C durante 45 min a través de irradiación por microondas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se sometió a columna sobre sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar (1S,2S)-2-[4-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (239 mg, 43 %). LC/MS: m/z 298,1 (M+H)⁺.

Etapa B. Una solución del producto de la etapa anterior (400 mg, 1,345 mmol) y NBS (311 mg, 1,749 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) se agitó a ta durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, la solución se diluyó con una solución ac. sat. de Na₂S₂O₃. La capa orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el (1S,2S)-2-[4-(5-bromo-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo (335 mg, 66 %). LC/MS: m/z 376,2 (M+H)⁺.

Etapa C. Una solución de 5-cloropiridin-2-tiol (201 mg, 1,382 mmol) disuelta en 2 ml de NMP se trató con NaH (55 mg, 1,382 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a ta antes de añadir el producto de la etapa anterior (260 mg, 0,691 mmol) y CuI (132 mg, 0,691 mmol). La solución de color oscuro resultante se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de este punto, la solución se vertió en una solución agitada rápidamente de 9:1 NH₄Cl:NH₄OH y EtOAc. Tras la eliminación de la capa orgánica, la retirada de la capa orgánica se siguió de secado sobre MgSO₄, filtración y concentración, dando lugar a un aceite. El aceite se purificó sobre gel de sílice para proporcionar (1S,2S)-2-[4-{5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}fenil]ciclopropanocarboxilato de etilo. LC/MS: m/z 441,1 (M+H)⁺.

Etapa D. El producto de la etapa anterior (140 mg, 0,318 mmol) se disolvió en 1 ml de acetonitrilo, al que se le añadió 1 ml de agua seguido de exceso de gránulos de KOH. La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de que se enfriada a ta, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 con HCl concentrado. Se añadió EtOAc, y la mezcla se lavó con agua y salmuera, se seco y se concentró a sequedad para proporcionar ácido (1S,2S)-2-[4-{5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}fenil]ciclopropanocarboxílico que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: m/z 413,1 (M+H)⁺.

Etapa E. El producto de la etapa anterior (30 mg, 0,073 mmol), HOBT (28 mg, 0,182 mmol) y EDC (35 mg, 0,182 mmol) se disolvieron en 1 ml de DMF, al que se le añadieron base de Hunig (0,075 ml, 0,436 mmol) y dimetil amina (solución 2 M de THF, 0,363 ml, 0,727 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 45 min. Después de la refrigeración a ta, la reacción se diluyó con EtOAc y la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a sequedad. El compuesto del título se cristalizó mediante disolución en metanol caliente y después en refrigeración lenta a -20 °C. LC/MS: m/z 440,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 2,4-2,2 (a, 2H), 1,6-1,1 (a, 2H).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Harry Chobanian
 Linus S. Lin
 5 Ping Liu
 Marc D. Chioda
 Robert J. Devita
 Ravi P. Nargund
 Yan Guo
 10
 <120> Derivados del oxazol útiles como inhibidores de la AHAG

 <130> MRL-BRE-00006-US-NP

 15 <140> PCT/US2009/052171
 <141> 30-07-2009

 <150> 60/137.892
 <151> 04-08-2008
 20
 <160> 3

 <170> FastSEQ versión 4.0 de Windows

 25 <210> 1
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 30 <220>
 <223> Sintetizado químicamente

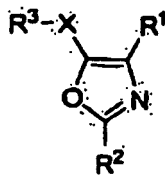
 <400> 1
 caaggtaccg ccaccatggt gctgagcga ggtgtg 36
 35
 <210> 2
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223> Sintetizado químicamente

 <400> 2
 ccggaattct caagatggcc gctttcagg 30
 45
 <210> 3
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223> Sintetizado químicamente

 <400> 3
 ccggaattct cacgatggct gctttgagg 30
 55

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de la fórmula I:



I

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es S o SO;

10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo, y
- (2) HET¹.

15 en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵; y en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
- (b) -CN,
- 20 (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
- (d) mono, di o tri-halo O-alquilo C₁₋₄,
- (e) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino,
- (f) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, CN, -CHF₂ y -CF₃,
- 25 (g) -alquil C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o CN,
- (h) -S(O)_nalquilo C₁₋₄,
- (i) -S(O)_nNR⁶R⁷,
- (j) -C(O)-NH-NR⁸R⁹,
- (k) -C(O)-OH,
- 30 (l) -C(O)-O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo,
- (m) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
- (n) -C(O)-alquilo C₁₋₄ opcionalmente mono, di o tri sustituido con halo,
- (o) -C(NR¹²)-NR¹³R¹⁴,
- (p) HET⁴,
- 35 (q) arilo,
- (r) -C(O)-NH-NH-C(O)H,
- (s) -CH₂-C(O)-O-alquilo C₁₋₄, mientras que el CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ u OH
- (t) -CH₂-C(O)NR¹⁵R¹⁶, mientras que el CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ u OH, y
- (u) -NR¹⁷R¹⁸,

40 en donde las elecciones (p) y (q) están cada una opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados entre

- (1) halo,
- 45 (2) -CN,
- (3) -OH,
- (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
- (5) -CF₃,
- (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
- 50 (7) -C(O)OH, y
- (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃;
- (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,
- (10) -NH₂,
- (11) Oxo,
- 55 (12) =S,

con la condición de que el sustituyente en la elección (g) sea distinto de oxo o =S, en donde cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄,

5 R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹ o R¹⁰ y R¹¹ o R¹³ y R¹⁴ o R¹⁵ y R¹⁶ o R¹⁷ y R¹⁸ o R¹⁹ y R²⁰ se unen juntos para formar un anillo con los átomos a los que están unidos donde se forma un anillo heterocíclico de 5 miembros de 4 a 7 átomos, conteniendo dicho anillo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄ y -S(O)_nalquilo C₁₋₄;
10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 (1) arilo,
(2) HET³,
(3) -CH₂-arilo,
(4) -CH₂-HET³,
(5) -alquilo C₁₋₆, y
(6) -cicloalquilo C₃₋₆,

20 en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- 25 (a) halo,
(b) -CN,
(e) -OH,
(d) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
(e) -CF₃,
(f) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
(g) -C(O)O-alquilo C₁₋₃ y
30 (h) -S-arilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ o -O-alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 (1) arilo,
(2) HET⁵, y
(3) cicloalquilo C₃₋₆,
donde R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- 40 (a) hidroxilo,
(b) halo,
(c) -cicloalquilo C₃₋₆,
(d) -O-cicloalquilo C₃₋₅,
(e) -alquilo C₁₋₄,
45 (f) -O-alquilo C₁₋₄,
(g) -C(O)CH₃
(h) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
(i) mono, di o tri-halo -O-alquilo C₁₋₄, y
(j) -S(O)_nalquilo C₁₋₄;

50 en donde arilo es un sistema de anillos aromático mono o bicíclico; y cada uno de HET¹, HET², HET³, HET⁴ y HET⁵ es independientemente un anillo mono o bicíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático de 5 a 10 miembros, o un N-óxido del mismo, conteniendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos oxo.

55 2. Una composición de la reivindicación 1 en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 60 (1) fenilo,
(2) piridilo,
(3) piridazinilo,
(4) pirimidilo,
65 (5) pirazinilo,
(6) tiazolilo,
(7) tienilo,

- (8) pirrolilo,
- (9) oxazolilo y
- (10) oxadiazol;

5 en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
- (b) -CN,
- 10 (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
- (d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
- (e) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o CN,
- (f) -alquil C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (h) -S(O)_nalquilo C₁₋₄ en donde n es 0, 1 ó 2,
- 15 (i) -S(O)_nNR⁶R⁷,
- (j) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
- (k) HET⁴,
- (l) arilo, y

20 en donde cada una de las elecciones (k) y (l) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados entre

- (1) halo,
- (2) -CN,
- 25 (3) -OH,
- (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
- (5) -CF₃,
- (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
- (7) -C(O)OH,
- 30 (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
- (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

en donde cada uno de R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄.

35 3. Una composición de la reivindicación 2 en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

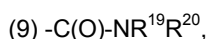
- 40 (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) pirimidilo,
- (4) pirazinilo,
- (5) piridazinilo,
- 45 (6) 1,2,4-oxadiazolilo, y
- (7) 1,3,4-oxadiazolilo,

opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 50 (a) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- (b) -S(O)_nalquilo C₁₋₄,
- (c) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
- (d) HET⁴, y
- 55 (e) halo,

en donde HET⁴ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre:

- 60 (1) halo,
- (2) -CN,
- (3) -OH,
- (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
- (5) -CF₃,
- (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
- 65 (7) -C(O)OH, y
- (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y



en donde cada uno de R^{10} , R^{11} , R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} .

5 4. Una composición de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en la que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 (1) arilo,
 (2) HET^3 ,
 (3) $-CH_2$ arilo, y
 (4) $-CH_2HET^3$,

15 en la que R^2 está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20 (a) halo,
 (b) $-CN$,
 (c) $-OH$,
 (d) $-hidroxi$ alquilo C_{1-4} ,
 (e) $-alquilo$ C_{1-4} ,
 (f) $-haloalquilo$ C_{1-4} , y
 (g) $-O$ alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.

25 5. Una composición de la reivindicación 4 en la que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 (1) arilo, y
 (2) HET^3 ,

35 en la que R^2 está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- 40 (a) halo,
 (b) $-CN$,
 (c) $-OH$,
 (d) $-hidroxi$ alquilo C_{1-4} ,
 (e) $-CH_3$,
 (f) $-CF_3$, y
 (g) $-OCH_3$.

45 6. Una composición de la reivindicación 5 en la que:

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) piridazinilo,
 (4) pirimidilo,
 (5) pirazinilo,
 55 (6) tiazolilo,
 (7) oxazolilo,
 (8) pirazolilo,
 (9) 1,2,4-oxadiazolilo, y
 (10) 1,3,4-oxadiazolilo,

60 en la que R^2 está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno, $-haloalquilo$ C_{1-4} , hidroxilo y CN .

65 7. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que:

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo, y
(2) HET⁵,

5 en donde cada una de las elecciones (1) y (2) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
(b) -cicloalquilo C₃₋₆,
10 (c) -O-alquilo C₁₋₄,
(d) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄, y
(e) mono, di o tri-halo -O-alquilo C₁₋₄.

15 8. Una composición de la reivindicación 7 en la que

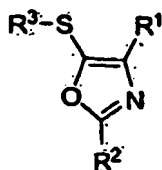
R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
(2) pirimidinilo,
(3) piridilo,

20 en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo.

25 9. Una composición de cualquier reivindicación anterior, en la que X es S.

10. Una composición de la reivindicación 1 de la Fórmula



Ia

30 en la que

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
(2) piridilo,
(3) piridazinilo,
(4) pirimidilo,
40 (5) pirazinilo,
(6) tiazolilo,
(7) tienilo,
(8) pirrolilo,
(9) oxazolilo, y
45 (10) oxadiazol;

en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) halo,
50 (b) -CN,
(c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
(d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
(e) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o CN,
(f) -alquil C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxi,
55 (h) -S(O)_nalquilo C₁₋₄ en la que n es 0, 1 ó 2,
(i) -S(O)_nNR⁶R⁷,
(j) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,

- (k) HET⁴,
(l) arilo, y

5 en la que cada una de las elecciones (k) y (l) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados entre

- (1) halo,
(2) -CN,
(3) -OH,
10 (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
(5) -CF₃,
(6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
(7) -C(O)OH,
(8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
15 (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

en donde cada uno de R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄; R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 (1) arilo,
(2) HET³,
(3) -alquilo C₁₋₆, y
(4) -cicloalquilo C₃₋₆,

25 en la que la elección R² está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) halo,
(b) -CN,
30 (c) -OH,
(d) -hidroxilo alquilo C₁₋₄,
(e) -alquilo C₁₋₄,
(f) haloalquilo C₁₋₄, y
35 (g) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo; y

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo, y
(2) HET⁵,
40 en donde cada una de las elecciones (1) y (2) está opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) halo,
45 (b) -cicloalquilo C₃₋₆,
(c) -alquilo C₁₋₄,
(d) -O-alquilo C₁₋₄,
(e) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄, y
(f) mono, di o tri-halo -O-alquilo C₁₋₄.

50 11. Una composición de la reivindicación 10, en la que

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
55 (2) piridilo,
(3) pirimidilo,
(4) pirazinilo,
(5) piridazinilo,
60 (6) 1,2,4-oxadiazolilo, y
(7) 1,3,4-oxadiazolilo,

opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 65 (a) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo,
(b) -S(O)_nalquilo C₁₋₄,

- (c) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
- (d) HET⁴, y
- (e) halo,

5 en la que HET⁴ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre:

- (1) halo,
- (2) -CN,
- (3) -OH,
- 10 (4) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
- (5) -CF₃,
- (6) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
- (7) -C(O)OH, y
- (8) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
- 15 (9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,

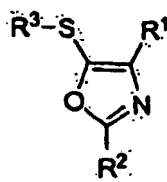
en donde cada uno de R¹⁰, R¹¹, R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄. R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) piridazinilo,
- (4) pirimidilo,
- 25 (5) pirazinilo,
- (6) tiazolilo,
- (7) oxazolilo,
- (8) pirazolilo,
- (9) 1,2,4-oxadiazolilo, y
- 30 (10) 1,3,4-oxadiazolilo,

en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo y CN; y R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 (1) fenilo,
- (2) pirimidilo,
- (3) piridilo,
- en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo.
- 40

12. Una composición de la reivindicación 10 de la Fórmula



.1a

45 en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 (1) fenilo,
- (2) piridilo,
- (3) piridazinilo,
- (4) pirimidilo,
- (5) pirazinilo,

55 en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
 (d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
 (e) -C(CH₃)₂-OH;

5

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) piridazinilo,
 (4) pirimidilo,
 (5) pirazinilo,
 (6) pirazolilo,

10

15

en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo y CN; y
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) pirimidilo,
 (3) piridilo,

20

en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo.

25

13. Una composición de la reivindicación 12, en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo,
 (3) pirazinilo,

30

en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵, que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

35

- (a) halo,
 (b) -CN,
 (c) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
 (d) -O-alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino
 (e) -C(CH₃)₂-OH;

40

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) fenilo,
 (2) piridilo,

45

en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo y CN; y
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

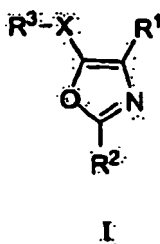
50

- (1) fenilo,
 (2) pirimidilo,
 (3) piridilo,

55

en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con halo, haloalquilo C₁₋₄, o -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halo.

14. Una composición de la fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

X es S o SO;

n es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 (1) arilo, y
(2) HET¹,

15 en la que R¹ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes R⁴ y R⁵; y donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

(a) halo,
(b) -CN,
(c) mono, di o tri-halo alquilo C₁-₄,
20 (d) mono, di o tri-halo O-alquilo C₁-₄,
(e) -O-alquilo C₁-₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o amino,
(f) -alquilo C₁-₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, CN, -CHF₂ y -CF₃,
25 (g) -alquil C₁-₂-cicloalquilo C₃-₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o CN,
(h) -S(O)ₙalquilo C₁-₄,
(i) -S(O)ₙNR⁶R⁷,
(j) -C(O)-NH-NR⁸R⁹,
(k) -C(O)-OH,
30 (l) -C(O)-O-alquilo C₁-₄, opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo,
(m) -C(O)-NR¹⁰R¹¹,
(n) -C(O)-alquilo C₁-₄ opcionalmente mono, di o tri sustituido con halo,
(o) -C(NR¹²)-NR¹³R¹⁴,
(p) HET⁴,
(q) arilo,
35 (r) -C(O)-NH-NH-C(O)H,
(s) -CH₂-C(O)-O-alquilo C₁-₄, mientras que el CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-₄ u OH
(t) -CH₂-C(O)N R¹⁵R¹⁶, mientras que el CH₂ puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-₄ u OH, y
(u) -NR¹⁷R¹⁸,

40 en donde las elecciones (p) y (q) están cada una opcionalmente mono o di-sustituida con sustituyentes seleccionados entre

(1) halo,
(2) -CN,
45 (3) -OH,
(4) -alquilo C₁-₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
(5) -CF₃,
(6) -O-alquilo C₁-₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
(7) -C(O)OH, y
50 (8) -C(O)O-alquilo C₁-₃;
(9) -C(O)-NR¹⁹R²⁰,
(10) -NH₂,
(11) Oxo,
55 (12) =S,

con la condición de que el sustituyente en la elección (q) sea distinto de oxo o =S,

en donde cada uno de R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄,

o
 R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹ o R¹⁰ y R¹¹ o R¹³ y R¹⁴ o R¹⁵ y R¹⁶ o R¹⁷ y R¹⁸ o R¹⁹ y R²⁰ se unen juntos para formar un anillo con los átomos a los que están unidos donde se forma un anillo heterocíclico de 5 miembros de 4 a 7 átomos, conteniendo dicho anillo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄ y -S(O)_nalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo,
- (2) HET³,
- (3) -CH₂-arilo,
- (4) -CH₂-HET³,
- (5) -alquilo C₁₋₆, y
- (6) -cicloalquilo C₃₋₆,

en la que R² está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) halo,
- (b) -CN,
- (c) -OH,
- (d) -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o ciano,
- (e) -CF₃,
- (f) -O-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo,
- (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₃, y
- (h) -S-arilo, opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ o -O-alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) arilo,
- (2) HET⁵, y
- (3) cicloalquilo C₃₋₆,

en la que R³ está opcionalmente mono o di-sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidroxilo,
- (b) halo,
- (c) -cicloalquilo C₃₋₆,
- (d) -O-cicloalquilo C₃₋₅,
- (e) -alquilo C₁₋₄,
- (f) -O-alquilo C₁₋₄,
- (g) -C(O)CH₃
- (h) mono, di o tri-halo alquilo C₁₋₄,
- (i) mono, di o tri-halo -O-alquilo C₁₋₄, y
- (j) -S(O)_nalquilo C₁₋₄;

en donde arilo es un sistema de anillos aromático mono o bicíclico; y cada uno de HET¹, HET², HET³, HET⁴ y HET⁵ es independientemente un anillo mono o bicíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático de 5 a 10 miembros, o un N-óxido del mismo, conteniendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos oxo.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionada entre el grupo que consiste en:

- (1) 5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo,
- (2) 5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-carboxilato de metilo,
- (3) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol,
- (4) 2-[5-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol,
- (5) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(4-metoxifenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol,
- (6) 2-[5-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol,
- (7) 2-[5-[2-(3-fluorofenil)-5-[(4-metoxifenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol,
- (8) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol,
- (9) 2-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-5-metilpirazina,
- (10) 2-[2-(3-fluorofenil)-5-[(4-metoxifenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]-5-metilpirazina,

- (11) 2-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-5-metilpirazina,
 (12) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirazin-2-il]propan-2-ol,
 (13) 2-[5-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (14) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(4-metoxifenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 5 (15) 2-[5-[5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (16) 2-[5-[5-[(4-cloro-2-fluorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (17) 2-[5-[5-[(3,4-difluorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (18) 2-[5-[5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (19) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 10 (20) 2-[5-[5-[(5-cloropirimidin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (21) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(6-metoxipiridin-3-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (22) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(5-fluoropirimidin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (23) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(5-metoxipirimidin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (24) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxipirimidin-5-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 15 (25) 2-[5-[5-[(4-fluorofenil)-5-[(5-metilpiridin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (26) 2-[5-[5-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (27) 2-[5-[2-(4-fluorofenil)-5-[(2,4,5-trifluorofenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (28) 2-[5-[5-[(4-cloro-3-fluorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (29) 2-[5-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 20 (30) 2-[5-[2-(3-fluorofenil)-5-[(4-metoxifenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (31) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(3-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (32) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(3,5-difluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (33) 2-[5-[2-(3,4-difluorofenil)-5-[(4-metoxifenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (34) 2-[5-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(3,4-difluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 25 (35) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(3,4-difluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (36) 2-[5-[5-[(5-cloropirimidin-2-il)tio]-2-(3,4-difluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (37) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (38) 2-[5-[2-(4-clorofenil)-5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (39) 2-[5-[2-(4-clorofenil)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 30 (40) 2-[5-[2-(4-clorofenil)-5-[(5-cloropirimidin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (41) 2-[5-[2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-[(4-clorofenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (42) 2-[5-[2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (43) 2-[5-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-[(4-clorofenil)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (44) 2-[5-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 35 (45) 2-[6-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-3-il]propan-2-ol,
 (46) 2-[6-[5-[(4-cloropiridin-2-il)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-3-il]propan-2-ol,
 (47) 4-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]benzocitrilo,
 (48) 3-[4-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol,
 (49) 4-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-2-il]benzocitrilo,
 40 (50) 2-[5-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-piridin-2-il]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (51) 2-[5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-piridin-2-il]-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il]propan-2-ol,
 (52) 3-[4-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil]-1,3-oxazol-4-il]fenil]-1,2,4-oxadiazol,
 (53) 2-[4-[5-[(4-clorofenil)tio]-2-fenil]-1,3-oxazol-4-il]fenil]-1,3,4-oxadiazol,
 (54) 5-[4-clorofenil]tio]-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-fenil]-1,3-oxazol, y
 45 (55) 2-[5-[(4-clorofenil)tio]-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]piridina,

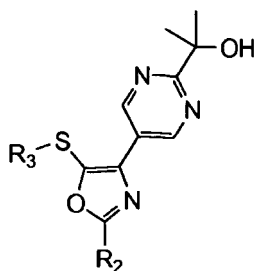
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 seleccionada entre el grupo que consiste en

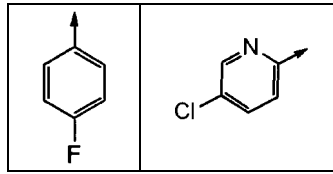
- 50 (1) 5-cloro-2-[(2-(4-fluorofenil)-4-[6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il]sulfanil]piridina,
 (2) 5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-carbonitrilo,
 (3) 1-(5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-il)etanona,
 (4) 2-(5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]pirimidin-2-il)propan-2-ol,
 55 (5) 5-cloro-2-[(2-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,3-oxazol-5-il]sulfanil]piridina,
 (6) 4-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]benzoato de metilo,
 (7) 2-(4-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]fenil]propan-2-ol,
 (8) trifluoroacetato de 4-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-1-(metilsulfonil)piperidinio,
 (9) 2-(5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo,
 60 (10) 3-(5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il)-2,3-dimetilbutan-2-ol
 (11) 2-(5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol,
 (12) 5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo,
 (13) 1-(5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il)etanona,
 (14) 2-(5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il]piridin-2-il)propan-2-ol,
 65 (15) 2-(6-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]piridazin-3-il]propan-2-ol,
 (16) 5-[5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il]isoxazol-3-carboxilato de etilo,

- (17) 2-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}isoxazol-3-il)propan-2-ol,
 (18) 2-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo,
 (18) 2-(2-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-1,3-tiazol-4-il)propan-2-ol,
 (19) 5-cloro-2-({2-ciclopropil-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina,
 5 (20) 5-cloro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina,
 (21) 5-cloro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)pirimidina,
 (22) (R)-5-cloro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina,
 (23) (S)-5-cloro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina,
 (24) (R)-5-fluoro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina,
 10 (25) (S)-5-fluoro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina,
 (26) 5-(5-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-carboxilato de metilo,
 (27) 2-(5-{5-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol,
 (28) 5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-carboxilato de metilo,
 (29) 2-(5-{2-(5-cloropiridin-3-il)-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol,
 15 (30) 5-cloro-2-({2-(4-fluorofenil)-4-[6-(metilsulfanil)piridin-3-il]-1,3-oxazol-5-il}sulfanil)piridina,
 (31) 5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-carboxilato de metilo,
 (32) 2-(5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il)piridin-2-il)propan-2-ol,
 (33) 1-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanona,
 (34) (R)-1-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanol,
 20 (35) (S)-1-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-ciclobutil-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanol,
 (36) 5-{2-(5-cloropiridin-3-il)-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-carboxilato de metilo,
 (37) 2-(5-{2-(5-cloropiridin-3-il)-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol,
 (38) 1-(5-{2-(5-cloropiridin-3-il)-5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)etanona,
 (39) (5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)acetonitrilo,
 25 (40) 1-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo,
 (41) 2-(5-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorobencil)-1,3-oxazol-4-il}piridin-2-il)propan-2-ol,
 (42) 2-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}pirimidin-5-carboxilato de metilo,
 (43) 6-{5-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-ona,
 (44) 7-{5-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-3-(difluorometil)quinolina,
 30 (45) 6-{5-[(4-clorofenil)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-2-(difluorometil)quinolina,
 (46) 6-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-N,N-dimetilquinolin-2-carboxamida,
 (47) 3-{5-[(5-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-4-il}-6-(metilsulfonil)piridazina, y
 (48) (1S,2S)-2-(4-{5-[(5-cloropiridin-2-il)tio]-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il}fenil)-N,N-dimetilciclopropanocarboxamida, o
 35 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

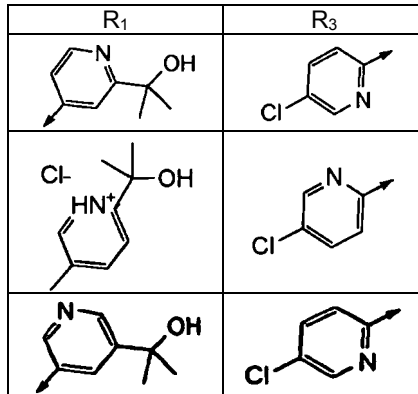
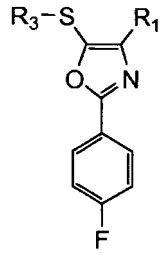
17. Una composición de la reivindicación 14, de la fórmula



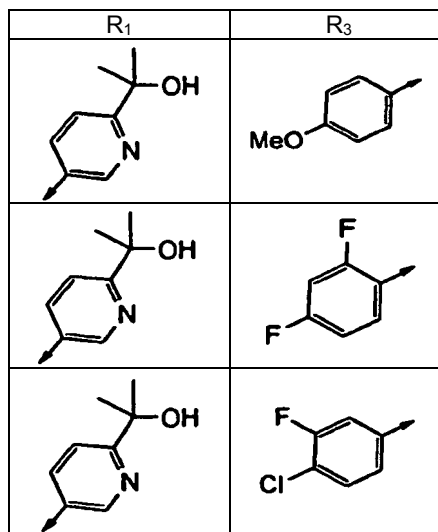
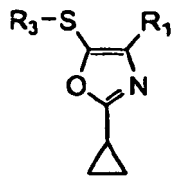
R ₂	R ₃

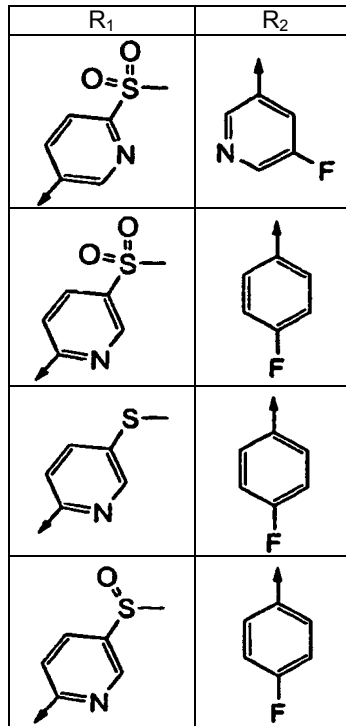
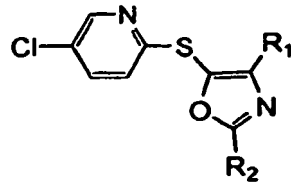
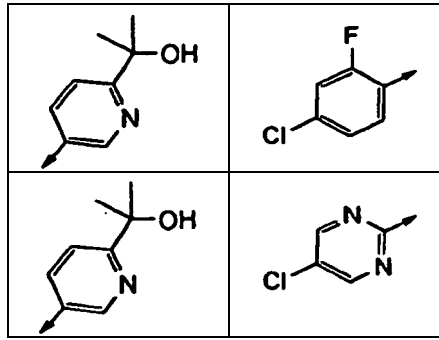


o

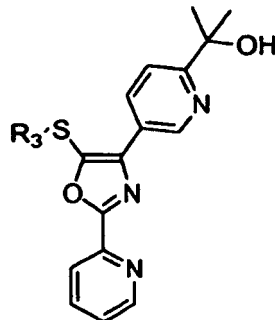


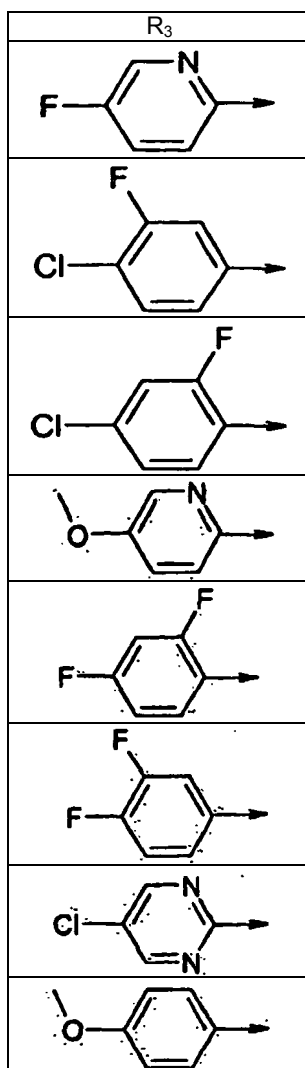
5 o





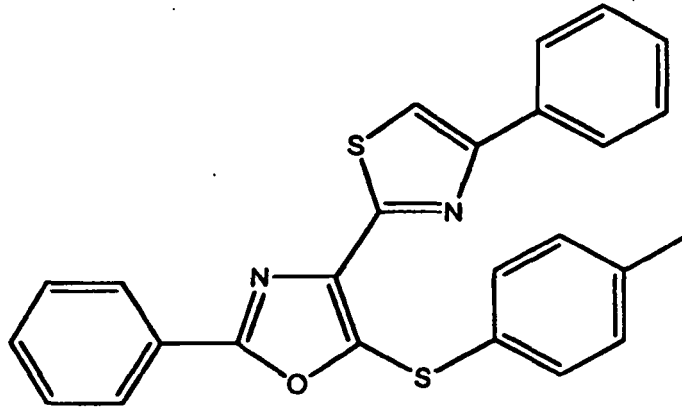
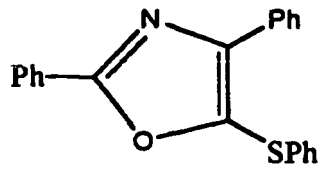
5 o



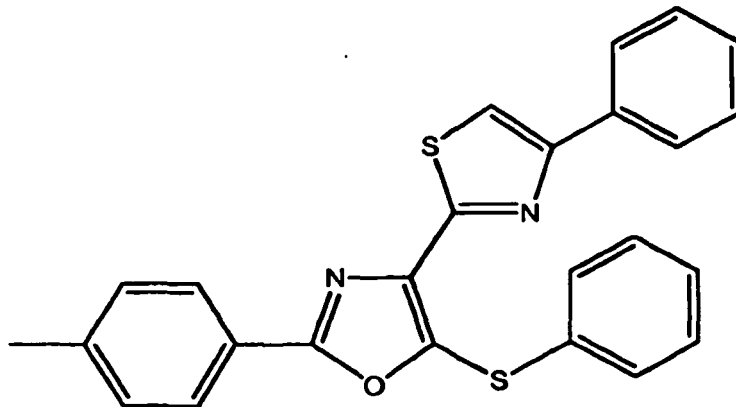


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 18. Un compuesto como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.
- 10 19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 18 en donde el tratamiento es de una enfermedad seleccionada de entre osteoartritis, artritis reumatoide, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor musculoesquelético y fibromialgia, así como dolor agudo, migraña, trastornos del sueño, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
- 15 20. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre osteoartritis, artritis reumatoide, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor musculoesquelético y fibromialgia, así como dolor agudo, migraña, trastornos del sueño, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
- 20 21. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto no sea:



o



5

22. Una combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un fármaco para disminuir los niveles de colesterol circulante o un fármaco para la pérdida de peso.