(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 517 265**

(51) Int. CI.:

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010 E 10705889 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2403849**

(54) Título: **Derivados de oxadiazol piridina**

(30) Prioridad:

03.03.2009 EP 09154174
03.03.2009 US 156985 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2014

(73) Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)
Centre Industriel
1267 Coinsins, CH

(72) Inventor/es:

QUATTROPANI, ANNA;
GERBER, PATRICK y
DORBAIS, JEROME

(74) Agente/Representante:

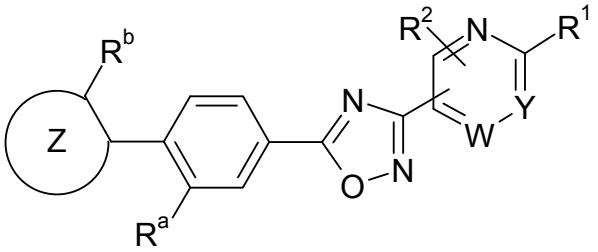
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxadiazol piridina

La presente invención se refiere a derivados de oxadiazol piridina y pirimidina, su uso como medicamentos y su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple y otras enfermedades.



(I)

donde

R^1 indica $-CO_2R^3$, $-CON(H)_{2-p}(A)_p$, $-N(H)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-N(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$, -NH-CO-A, Hal, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -OA, -CN, o $-NO_2$, $-(CH_2)_nHet$, $-(CH_2)_sN(H)_{2-p}(A)_p$, $-CH(CH_3)(CH_2)_nN(H)_{2-p}(A)_p$, $-CH(R^3)(CH_2)_nN(H)_{2-p}(A)_p$, $-(CH_2)_sN(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-(CH_2)_sNH$-CO-A, $-(CH_2)_nN(R^3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_nN(R^3)CH(CH_3)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-CH(R^3)(CH_2)_nN(R^3)CH(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$,

o cuando está en posición *meta* o *para* con respecto al anillo oxadiazol, R^1 también indica $-N(H)_{2-p}(A)_p$ o A,

R^2 es H, Hal, -CN, $-NO_2$, -OH, OA, $-CO_2R^3$, $-CON(H)_{2-p}(A)_p$, $-N(H)(CH_2)_nCO_2R^3$, -NH-CO-A, $-CF_3$, $-OCF_3$, o cuando está en posición *meta* o *para* con respecto al anillo oxadiazol, R^2 también indica $-N(H)_{2-p}(A)_p$ o A,

R^a se selecciona a partir de $-CH_2-OR^3$, $-(CH_2)_sO(CH_2)_sOMe$ o $CH(CH_3)OCH_3$,

R^b se selecciona a partir de los siguientes grupos: $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, F, Cl, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-OCF_2CH_3$, $-CH_2OCF_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$,

W, Y son independientemente entre sí CH o N,

Z indica Ar o Het,

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR^3, CN, CO_2R^3 o $N(R^3)_2$ y donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR^3 o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con un anillo de 3-7 átomos de carbono.

Ar indica un anillo monocíclico o bicíclico, carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o esta monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, perfluoroalquilo, A, OA, -OH, $-NH_2$, -COH, $-COOR^3$, $-CONH_2$, $-CON(H)_{2-q}A_q$, $-NR^3(CH_2)_nCOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOR^3$, $-N(H)_{2-q}A_q$, $-NHSO_2A$, $-NHSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCOA$, $-N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$, -COOA, $-SO_2A$, $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$, $-SO_2Het$, $-(CH_2)_nOR^3$.

Het indica un anillo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o heterocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o esta monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, perfluoroalquilo, A, OA, -OH, $-NH_2$, -COH, $-COOR^3$, $-CONH_2$, $-CON(H)_{2-q}A_q$, $-NR^3(CH_2)_nCOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOR^3$, $-N(H)_{2-q}A_q$, $-NHSO_2A$, $-NHSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCOA$, $-N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$, -COOA, $-SO_2A$, $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$, $-SO_2Het$, $-(CH_2)_nOR^3$.

Hal es F, Cl, Br o I,

R^3 es H o A,

m es 0, 1 o 2,

p es 0, 1 o 2,

q es 0 o 1,

s es 1, 2, 3, 4 o 5,

y

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

y los derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de fórmula (I) y formulas relacionadas se unen preferiblemente a receptores de esfingosina 1-fosfato (S_1P). S_1P es un metabolito esfingolípido bioactivo secretado por las células hematopoyéticas y almacenado y liberado por plaquetas activadas. Actúa como agonista de una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han identificado cinco receptores de esfingosina 1-fosfato (S_1P_1, S_1P_2, S_1P_3, S_1P_4 y S_1P_5, conocidos también como genes de diferenciación endotelial, que son Edg1, Edg5, Edg3, Edg6 y Edg8, respectivamente) que tienen una amplia distribución celular y tisular y están bien conservados en humanos y en especies de roedores.

S_1P está implicada en diversas funciones celulares como supervivencia, proliferación y respuestas inmunológicas. Los compuestos de la presente invención actúan preferiblemente como agonistas del receptor S_1P_1/Edg1 y, por consiguiente, tienen actividades inmunodepresoras a través de la modulación del tráfico de leucocitos, secuestro de linfocitos en tejidos linfoides secundarios e interferencia con las interacciones célula-célula necesarias para conseguir una respuesta inmunitaria eficiente. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento o prevención.

FTY720 o fingolimod, un agonista no selectivo de S_1P_1, ejerce una actividad inmunodepresora y muestra efectos terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante. Ya se han publicado numerosos artículos con este compuesto: Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59, 2005, Rosen H Nat Rev Immunol 5:560-570, 2005, Rosen H Trends Immunol 28:102-107, 2007, Yopp AC Clin Transplant 20:788-795, 2006, Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140, 2006, Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089, 2006.

Los agentes inmunodepresores son además útiles en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis biliar, uveítis y otros trastornos como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, dermatitis atópica y asma. También son útiles como parte de regímenes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias.

Los compuestos utilizados como agonistas de S_1P_1 y similares a los de la presente solicitud se describen en la solicitud WO2004/103279. Estos compuestos se caracterizan porque el resto heterocíclico unido al oxadiazol está sustituido con un grupo amino en posición *orto* con respecto al oxadiazol. Otros derivados de oxadiazol similares usados como agonistas de S_1P_1 se describieron en los documentos WO 2007/043400, WO 2008/023783, WO 2006/131336 y WO 2005/058848.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de S_1P_1 con propiedades farmacológicas y/u otras propiedades mejoradas.

De este modo, la presente invención comprende preferiblemente compuestos que son agonistas del receptor S_1P_1/Edg1, que tienen especialmente selectividad por el receptor S_1P_3/Edg3. Un agonista selectivo del receptor S_1P_1/Edg1 tiene ventajas sobre las actuales terapias y amplía el rango terapéutico de los secuestradores de linfocitos, permitiendo una mejor tolerabilidad con dosis superiores y mejorando, por tanto, la eficacia.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una capacidad pronunciada para atravesar la barrera hematoencefálica.

La invención además se refiere a la fabricación de un medicamento para la mejora de la función vascular, ya sea en monoterapia o en combinación con otros compuestos activos o terapias.

La invención además se refiere al uso de compuestos según la fórmula (I) en combinación con agentes inmunomoduladores como por ejemplo, fingolimod, ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas, o sus análogos inmunodepresores, p. ej., ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-

hidroxi)etil-rapamicina, etc., corticosteroides; ciclofosfamida, azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina; valerato de diflucortolona; difluprednato; dipropionato de alclometasona; amcinonida; amsacrina, asparaginasa; azatioprina; basiliximab; dipropionato de beclometasona; betametasona; acetato de betametasona; dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, budesonida; captoprilo, clorhidrato de clormetina; cladribina; propionato de clobetasol; acetato de cortisona; cortivazol; ciclofosfamida; citarabina; daclizumab, dactinomicina; desonida; desoximetasona; dexametasona; acetato de dexametasona; isonicotinato de dexametasona; metasulfobenzoato sódico de dexametasona; fosfato de dexametasona; tebutato de dexametasona; acetato de diclorisona; clorhidrato de doxorubicina;

pivalato de flumetasona; flunisolida; acetonida de fluocinolona; fluocinonida; fluocortolona; hexanoato de fluocortolona; pivalato de fluocortolona; fluorometolona; acetato de fluprednideno; propionato de fluticasona; clorhidrato de gemcitabina; halcinonida; hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, melfalán; meprednisona, mercaptopurina, metilprednisolona; acetato de metilprednisolona, hemisuccinato de metilprednisolona; misoprostol; muromomab-cd3; micofenolato de mofetilo; acetato de parametasona; prednazolina, prednisolona; acetato de prednisolona; caproato de prednisolona; metasulfobenzoato sódico de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednilideno; rifampicina; rifampicina sódica; tacrólimus; talidomida, tiotepa; pivalato de tixocortol, triamcinolona; hemisuccinato de acetónido de triamcinolona ; benetonida de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetonida de triamcinolona; anticuerpos monoclonales inmunodepresores; p. ej., anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos; p. ej., MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 o CD58 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, p. ej., CTLA41g u otros inhibidores de moléculas de adhesión, p. ej., AcM o inhibidores de bajo peso molecular como antagonistas de selectina y antagonistas de VLA-4. Una composición preferida es con ciclosporina A, FK506, rapamicina o 40-(2-hidroxi)etil-rapamicina y fingolimod.

La invención además se refiere a un kit o conjunto que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores. Alternativamente, el kit consta de envases independientes de:

a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones y

b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

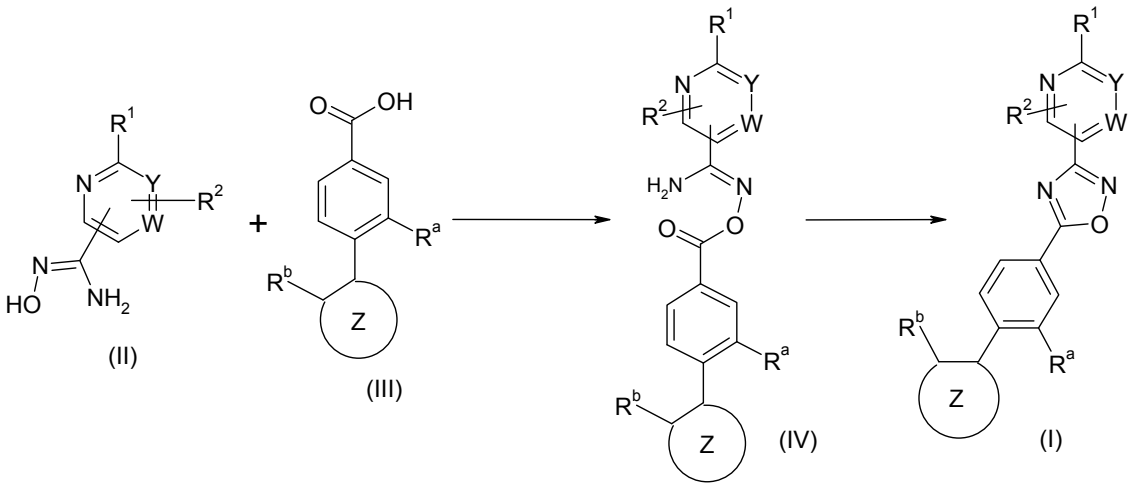
En general, los compuestos de oxadiazol según la fórmula (I) de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles. Si estas materias primas no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante técnicas sintéticas convencionales. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula, siendo estos factores apreciados por los expertos en la materia. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos en este documento a continuación en los ejemplos pueden emplearse para preparar compuestos de fórmula (I). Las condiciones de reacción mostradas en los esquemas siguientes, como temperaturas, solventes o correactivos, se proporcionan solo como ejemplos y no son restrictivos. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, mol de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, pero estas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

Dependiendo de la naturaleza de R^1, R^2, R^a, R^b, Y, W y Z, pueden seleccionarse diferentes estrategias sintéticas para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso mostrado en los esquemas siguientes R^1, R^2, R^a, R^b, Y, W y Z, son como se definió anteriormente en la descripción siempre que no se mencione lo contrario.

Según la ruta sintética preferida, los compuestos de fórmula (I), donde R^1, R^2, R^a, R^b, Y, W y Z se definen como anteriormente, pueden obtenerse en un protocolo en dos pasos como se señala en el esquema 1. El primer paso consiste en la conjugación de un ácido carboxílico de fórmula (III) donde R^a, R^b y Z son como se define anteriormente, con una amidoxima de fórmula (II), donde R^1, R^2, Y y W se definen como anteriormente. Los protocolos generales para dicha conjugación se proporcionan a continuación en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia. Pueden usarse agentes de conjugación convencionales, como HATU, EDC o cloroformato de isobutilo en presencia o no de una base como DIEA, TEA o NMM en un solvente adecuado como DMF, ACN, THF o iPrOAc a una temperatura que se eleva de aproximadamente 0ºC a TA, preferiblemente a 0ºC durante un tiempo de 30 minutos a unas horas. Alternativamente, puede conjugarse un derivado de ácido carboxílico (p. ej., cloruro de acilo) con la amidoxima (II) usando condiciones y métodos bien

conocidos por los expertos en la materia, en presencia de una base como piridina o DIEA en un solvente adecuado como tolueno, DMC, THF o DMF, a una temperatura que se eleva de aproximadamente de 0ºC a TA, preferiblemente a TA, durante unas horas. El segundo paso consiste en la ciclación y deshidratación de las amidoximas sustituidas en O (IV) a la forma oxadiazol (I). Las condiciones se proporcionan a continuación en los ejemplos, usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia para preparar oxadiazoles, como termólisis a temperatura que se eleva de 80ºC a aproximadamente 120ºC, típicamente 90ºC, durante un tiempo comprendido entre 12 y 72 horas, preferiblemente durante 15 horas, en un solvente o mezcla de solventes adecuados, como tolueno, piridina, ACN, THF, DMF o iPrOAc en presencia o no de una base como DIEA, TEA o NMM.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) donde R^1, R^2, R^a, R^b, Y, W y Z son como se define anteriormente, pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I), usando procedimientos de interconversión adecuados como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos, o procedimientos de interconversión convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. En particular, pero sin limitaciones, derivados éster de la fórmula (I), y preferiblemente derivados metil o *terc*-butil éster, pueden convertirse en los correspondientes derivados de ácido carboxílico de fórmula (I), usando condiciones bien conocidas para los expertos en la materia, como un hidróxido de metal (p. ej., hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio), en un solvente adecuado como THF, metanol, etanol o agua, o mezclas de los mismos, o usando un ácido (p. ej., HCl o TFA), en un solvente adecuado como dioxano, DCM, a una temperatura entre aproximadamente 20ºC y aproximadamente 50ºC, preferiblemente a TA, durante unas horas.

El método para preparar los derivados éster de fórmula (I) seleccionados a continuación:

N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-glicinato de *terc*-butilo

N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo

5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-carboxilato de metilo

N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

4-[(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

4-[(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

4-[(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-metil-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-{3-cloro-5-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(3-cloro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-{3-cloro-5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo

2-(metil((4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acetato de *terc*-butilo

N-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)metil]-N-metilglicinato de *terc*-butilo

2-(metil((5-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acetato de *terc*-butilo

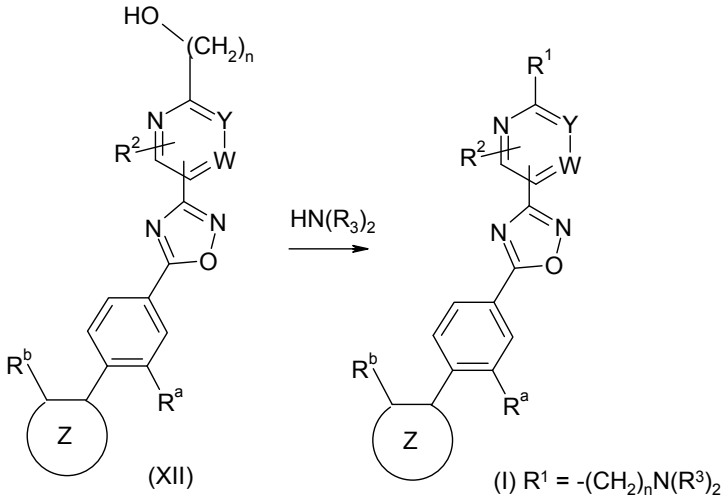
cis-2-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo

1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

se describe más en particular en los ejemplos.

Alternativamente, los derivados alcoholes de fórmula (XII) pueden convertirse en los correspondientes derivados amina de fórmula (I), donde R^1 = $-(CH_2)_nN(R^3)_2$ siendo n de 1 a 5, como se señala en el esquema 1a. La funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (XII) puede transformarse primero en un grupo saliente, como cloruro o sulfonato, usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia. Como ejemplo, los derivados alcoholes de fórmula (XII) pueden reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base como, pero sin limitaciones, una amina terciaria (p. ej., TEA o DIEA), en un solvente adecuado como DCM, a una temperatura de entre aproximadamente 20ºC y aproximadamente 50ºC, preferiblemente a TA, durante unas horas. El compuesto resultante puede hacerse reaccionar a continuación con una amina adecuada de fórmula $HN(R^3)_2$, proporcionando el compuesto de fórmula (I), donde R^1 = $-(CH_2)_nN(R^3)_2$.

Esquema 1a



Los derivados alcoholes de fórmula (XII) pueden prepararse partiendo de un ácido carboxílico de fórmula (III) donde R^a, R^b y Z son como se define anteriormente, con una amidoxima adecuada de fórmula (II), donde R^2, Y y W se definen como anteriormente y donde R^1 es $–(CH_2)_nOH$ o $–(CH_2)_nOPG$ donde PG es un grupo protector hidroxilo y donde n es 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 1 o 2.

El método para preparar los derivados alcoholes de fórmula (XII) seleccionados a continuación:

(4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

(4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

(5-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

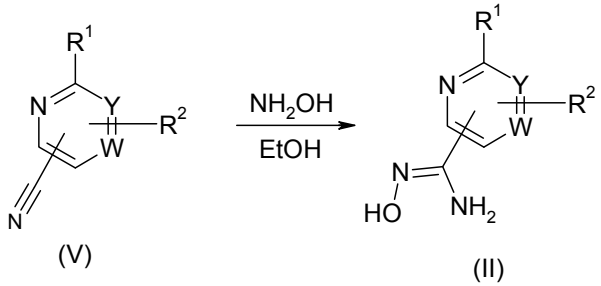
(4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

(5-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (II) donde R^1, R^2, Y y W son como se define anteriormente están disponibles en el mercado o pueden prepararse según el esquema 2 mediante la adición de hidroxilamina acuosa o clorhidrato de hidroxilamina al correspondiente benzonitrilo sustituido de fórmula (V) en un solvente adecuado, como EtOH, en presencia o no de una base, como TEA, a una temperatura que oscila de TA a aproximadamente 80ºC, preferiblemente a TA, durante unas horas.

Esquema 2



El método para preparar los compuestos de fórmula (II) seleccionados a continuación:

N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}glicinato de *terc*-butilo

N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo

4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo

N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}glicinato de *terc*-butilo

6-amino-5-cloro-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida

2-amino-N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida

5-amino-N'-hidroxipirazin-2-carboximidamida

2-amino-N'-hidroxipirimidin-5-carboximidamida

6-amino-N'-hidroxi-5-metilpiridin-3-carboximidamida

N',6-dihidroxipiridin-3-carboximidamida

5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-carboxilato de metilo

N'-hidroxi-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-carboximidamida

N'-hidroxi-6-(metilamino)piridin-3-carboximidamida

5-cloro-*N*'-hidroxi-6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-carboximidamida

3-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)propanoato de *terc*-butilo

({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)acetato de *terc*-butilo

N'-hidroxi-6-[(3-hidroxipropil)amino]piridin-3-carboximidamida

N'-hidroxi-6-[(2-hidroxipropil)amino]piridin-3-carboximidamida

6-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida

3-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilpiridin-2-il}amino)propanoato de *terc*-butilo

4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo

4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilpiridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo

6-cloro-5-fluoro-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida

5-cloro-*N*'-hidroxi-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-carboximidamida

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (V), donde R^1, R^2, Y y W son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de compuestos alternativos de fórmula (V), usando procedimientos de interconversión adecuados como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos, o procedimientos de interconversión convencionales bien conocidos por un experto en la materia. En particular, pero sin limitaciones, los compuestos de fórmula (V), donde R^1=$N(H)_{2-p}(A)_p$ con p = 1 o 2 y R^2, Y y W son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (V), donde R^1=Cl y R^2, Y y W son como se define anteriormente, con un derivado amina $N(H)_{3-p}(A)_p$ en un solvente adecuado, como dioxano, DMSO o DMA, en presencia o no de una base, como DIEA, a una temperatura que oscila de TA a reflujo.

El método para preparar los compuestos de fórmula (V) seleccionados a continuación:

N-(5-cianopiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

N-(5-cianopiridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo

N-(4-cianopiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo

4-[(5-cianopiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

N-(4-cianopiridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo

5-cloro-6-[(2-metoxietil)amino]nicotinonitrilo

3-[(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]propanoato de *terc*-butilo

[(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]acetato de *terc*-butilo

6-[(2,3-dihidroxipropil)amino]nicotinonitrilo

3-[(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)amino]propanoato de *terc*-butilo

4-[(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

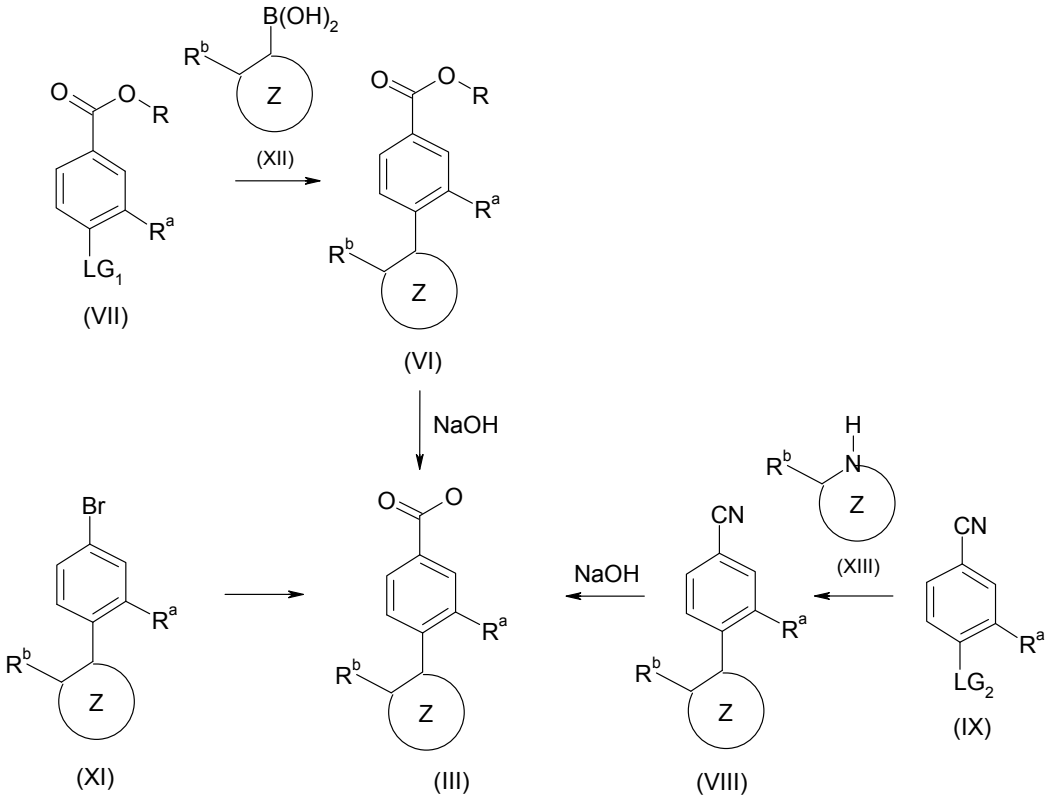
4-[(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo

5-cloro-6-[(2-hidroxietil)amino]nicotinonitrilo

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (III), donde R^a, R^b y Z son como se define anteriormente, pueden prepararse mediante técnicas sintéticas convencionales como se describe a continuación en este documento en los ejemplos, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la materia (esquema 3). En una primera ruta sintética, los compuestos de fórmula (III), donde R^a, R^b y Z se definen como anteriormente, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales, seguido de hidrólisis del éster (VI) resultante. Más en particular, pueden obtenerse mediante reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura entre un benzoato de alquilo (VII), donde LG_1 puede ser preferiblemente Br, I o un éster de sulfonato como triflato, y un ácido o éster borónico de fórmula (XII) (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577). En un procedimiento típico, se calientan benzoato de alquilo (VII) y ácido bórico (XII) en un solvente adecuado, como una mezcla de tolueno y agua, en presencia de una base, como K_2CO_3, y una cantidad catalítica de un catalizador de paladio, como $Pd(PPh_3)_4$, con la posible adición de un ligando fosfina, como PPh_3. El éster (VI) resultante puede hidrolizarse usando un hidróxido metálico, como NaOH, en un solvente adecuado, como MeOH, EtOH, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura que se eleva de aproximadamente 20ºC a 60ºC, preferiblemente a temperatura ambiente, durante unas horas.

Esquema 3



En una segunda ruta sintética, los compuestos de fórmula (III), donde R^a, R^b y Z se definen como anteriormente, pueden obtenerse mediante una reacción de acoplamiento, seguida de hidrólisis del nitrilo (VIII) resultante. Más en particular, según el esquema 3, los compuestos de fórmula (VIII); donde R^a y R^b se definen con anteriormente y Z es Het incluyendo un átomo de nitrógeno en la posición adyacente a R^b formando un enlace con el resto arilo, pueden prepararse mediante una reacción SN_{Ar} entre un compuesto de fórmula (XIII), donde R^b se define como anteriormente y Z es Het incluyendo una amina secundaria en la posición adyacente a R^b, y un benzonitrilo de fórmula (IX), donde R^a se define como anteriormente y LG_2 es un grupo saliente adecuado. Preferiblemente, LG_2 es un átomo de flúor. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente adecuado, como DMSO, en presencia o no de una base adicional, como DIEA o DBU. La reacción puede realizarse a una temperatura que se eleva de TA a 120ºC, preferiblemente a 100ºC. El benzonitrilo resultante de fórmula (VIII) puede hidrolizarse en el correspondiente ácido carboxílico (III) mediante el tratamiento con una solución acuosa de hidróxido metálico, como NaOH, en un solvente adecuado, como MeOH o EtOH, a una temperatura que se eleva de TA a reflujo, preferiblemente a reflujo, durante unas horas, por ejemplo, de 1 a 24 horas.

En una tercera ruta sintética, según el esquema 3, los compuestos de fórmula (III), donde R^a, R^b y Z se define como anteriormente, pueden prepararse a partir de bromuro de arilo de fórmula (XI) en un proceso de dos pasos. El primer paso es un intercambio halógeno-metal con un alquilo litiado, como nBuLi o tBuLi, en un solvente adecuado, como Et_2O, a baja temperatura, preferiblemente a -78ºC. El segundo paso es la extinción del derivado organolitiado mediante la adición de CO_2 como gas o en estado sólido, como electrófilo.

El método para preparar los compuestos de fórmula (III) seleccionados a continuación:

ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2’-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzoico

ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico

ácido 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico

ácido 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ácido 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ácido 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

se describe más en particular en los ejemplos.

Los compuestos de fórmulas (V), (VII), (IX), (XI), (XII) y (XIII) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos usando procedimientos como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos o procedimientos convencionales bien conocidos para un experto en la materia.

Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XII) y (XIII), donde R^1, R^2, R^a, R^b, Y, W, Z, LG_1 y LG_2 son como se define anteriormente, pueden convertirse en compuestos alternativos de las fórmulas (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XI), (XII) y (XIII) respectivamente, usando los procedimientos de interconversión adecuados como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos, o procedimientos de interconversión convencionales bien conocidos por un experto en la materia.

Si el conjunto anterior de métodos sintéticos generales no es aplicable para obtener los compuestos según la fórmula (I) y/o los compuestos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), deberían usarse métodos adecuados de preparación conocidos por un experto en la materia.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas de solvente mediante cristalización a partir de un solvente apropiado o mediante evaporación de un solvente apropiado.

Las sales aniónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, sin solvente o en una solución adecuada, y aislarse la sal resultante mediante filtración o evaporación al vacío del solvente de la reacción.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro ácido, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución del ácido libre puede tratarse con una base adecuada, sin solvente o en una solución adecuada, y aislarse la sal resultante mediante filtración o evaporación al vacío del solvente de la reacción. En algunos casos, las sales se pueden preparar mezclando una solución del ácido con una solución del catión (etilhexanoato sódico, oleato de magnesio) empleando un solvente en el que precipita la sal catiónica deseada o puede aislarse de otro modo mediante la concentración y adición de un no solvente.

Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa «ACD/Nombre del lote» de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00). Versión del producto: 7.10, desarrollado: 15 de septiembre de 2003.

Dependiendo de las condiciones utilizadas, los tiempos de reacción están generalmente entre unos pocos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30ºC y 140ºC, normalmente entre -10ºC y 90ºC, en particular, entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 70ºC.

Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas pueden además obtenerse liberando los compuestos de fórmula (I) de uno de sus derivados funcionales mediante el tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

Las materias primas preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que siguen el patrón de la fórmula (I) y fórmulas relacionadas, pero contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, en particular, aquellos que llevan un grupo R'-N, en el que R' indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellos que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar de un átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo, aquellos que siguen el patrón de la fórmula (I), pero llevan un grupo -COOR", en el que R" indica un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.

También es posible que haya en la molécula de la materia prima una gran variedad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos (idénticos o diferentes). Si los grupos protegidos presentes son diferentes entre sí, pueden escindirse en muchos casos de forma selectiva.

El término «grupo protector de amino» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. En particular, son típicos de dichos grupos los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacciones), su tipo y tamaño no son por lo demás cruciales; no obstante, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en especial de 1 a 8 átomos de carbono. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanoílo, como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoílo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo y tolilo; ariloxialcanoílo, como POA; alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (*terc*-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ («carbobenzoxi»), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además de CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

El término «grupo protector de hidroxilo» se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de eliminar después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Son típicos de dichos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos y no sustituidos mencionados anteriormente, además de grupos alquilo también. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se eliminan de nuevo después de la reacción o secuencia de reacciones químicas deseadas; se da preferencia a grupos que tienen de 1 a 20, en particular, de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluensulfonilo, *terc*-butilo y acetilo, donde bencilo y *terc*-butilo son especialmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector utilizado), por ejemplo, usando ácidos fuertes, usando de forma ventajosa TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benceno- o p-toluensulfónico. Es posible la presencia de un solvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Los solventes inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, como ácido acético; éteres, como tetrahidrofurano o dioxano; amidas, como DMF; hidrocarburos halogenados, como diclorometano; además de alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además son adecuadas las mezclas de los solventes mencionados anteriormente. TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en una relación 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión están de forma ventajosa entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 50ºC, preferiblemente entre 15 y 30ºC (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OtBu y Mtr pueden escindirse por ejemplo preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando HCl a aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30ºC y el grupo FMOC se puede escindir usando una solución de aproximadamente el 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30ºC.

Los grupos protectores que se pueden eliminar por medio de hidrogenólisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir del derivado oxadiazol del mismo) se pueden escindir, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (p, ej., un catalizador metal noble, como paladio, de forma ventajosa sobre un soporte, como carbono). Los solventes adecuados aquí son aquellos indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes como metanol y etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis generalmente se lleva a cabo a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100ºC y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bares, preferiblemente a 20-30ºC y 1-10 bares. La hidrogenólisis del grupo CBZ se consigue bien, por ejemplo,

sobre Pd/C al 5-10% en metanol o usando formato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30ºC.

Son ejemplos de solventes inertes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Los ésteres se pueden saponificar, por ejemplo, usando ácido acético o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100ºC.

Los grupos amino libres pueden además acetilarse de forma convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido, o se pueden alquilar usando un haluro de alquilo sustituido o no, o se pueden hacer reaccionar con CH_3-C(=NH)-OEt, de forma ventajosa en un solvente inerte, como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30ºC.

A lo largo de la memoria descriptiva, el término grupo saliente indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado reactivamente, como por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

Los radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas se describen en la literatura (p. ej., en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Los ésteres activados se forman de forma ventajosa *in situ*, por ejemplo, a través de la adición de HOBt o N-hidroxisuccinamida.

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se considera que el término «solvatos de los compuestos» significa aducciones de moléculas de solventes inertes sobre los compuestos cuya forma se debe a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

El término «derivados farmacéuticamente utilizables» se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos de fórmula (I) y los denominados compuestos profármacos.

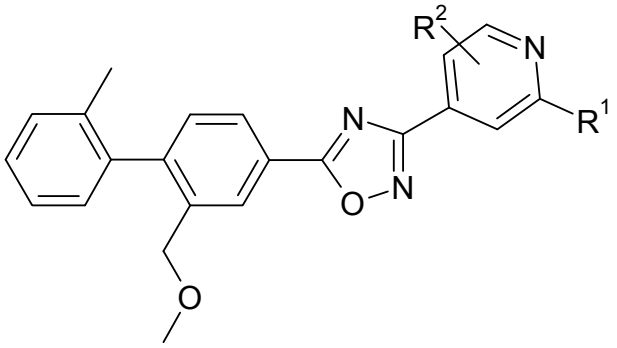
El término «derivados profármacos» o «profármacos» se considera que significa compuestos de fórmula (I) que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos.

Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

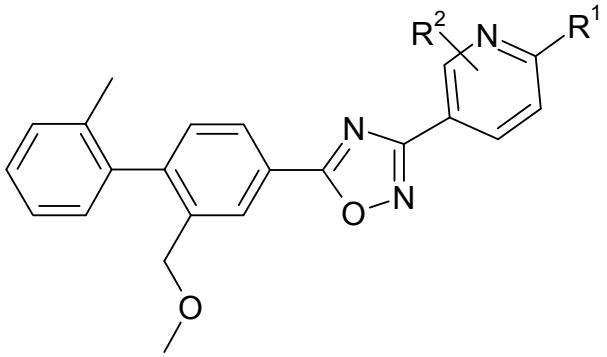
La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

Preferiblemente la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) a (Ii):

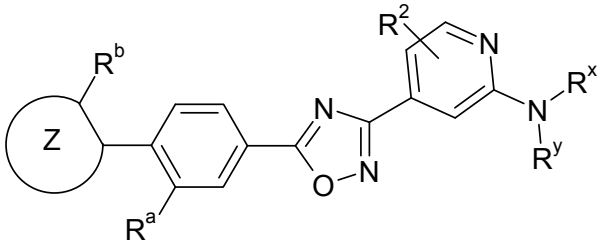


(Ia)

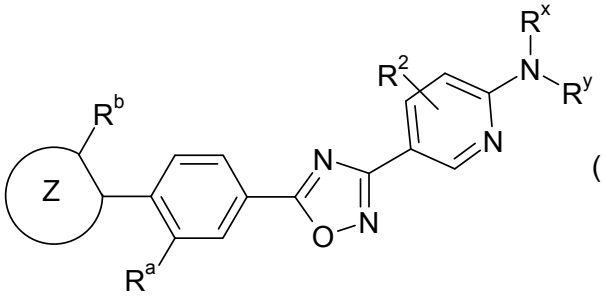


(Ib)

donde R^1 y R^2 se definen como anteriormente

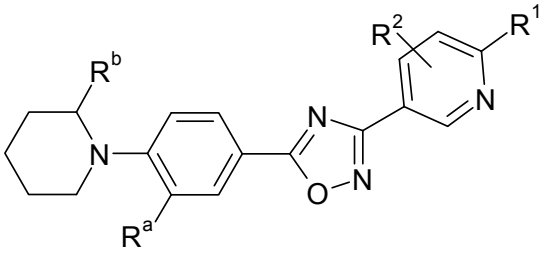


(Ic)

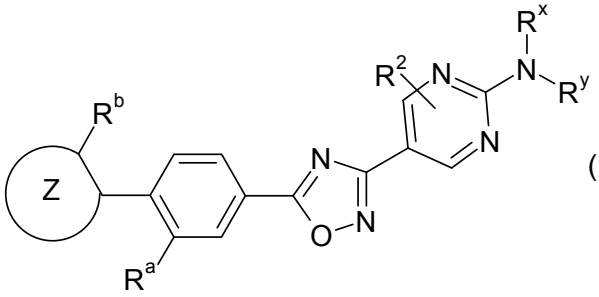


(Id)

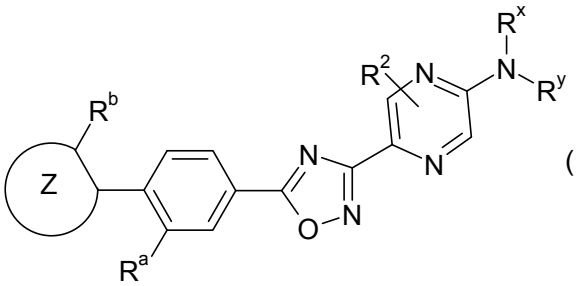
donde Z, R^a, R^b y R^2 son como se define anteriormente y donde R^x y R^y son independientemente entre sí H, $(CH_2)_nCO_2R^3$, A o alquilo C_{1-7}, donde n y R^3 son como se define anteriormente. R^x y R^y juntos pueden formar un anillo, siendo un grupo Het, preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 a 6 átomos sustituido opcionalmente con CO_2R^3 y/u OR^3.



(Ie)

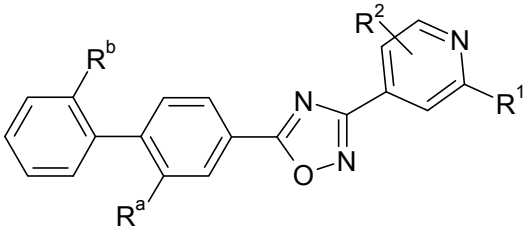


(If)

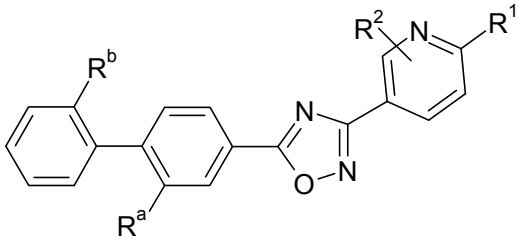


(Ig)

donde Z, R^a, R^b, R^1, R^2, R^x y R^y son como se define anteriormente.



(Ih)



(Ii)

donde R^a, R^b, R^1 y R^2 son como se define anteriormente.

y los derivados, solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

El término «alquilo» se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada; este término está representado por grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-hexilo. El término «alquilo C_{1-6}» se refiere a grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. «Alquilo C_{1-7}» se refiere a grupos alquilo con 1 a 7 átomos de carbono.

El término «alquenilo» se refiere a grupos alquilo insaturados que tienen al menos un enlace doble e incluye tanto grupos alquenilo lineales como ramificados; este término está representado por grupos como propenilo, but-3-enilo y pent-4-enilo.

El término «alquenilo C_{2-6}» se refiere a grupos alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono.

«Alquilo C_{1-7}» indica un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono.

El término «cicloalquilo» se refiere a grupos alquilo que tienen un anillo monocíclico, anillos alquilo bicíclicos o múltiples fusionados; tales anillos cicloalquilo incluyen por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares; tales estructuras de anillo múltiple incluyen por ejemplo, adamantilo y biciclo[2.2.1]heptano. «C_{3-8}», «C_{3-10}», etc. se refiere al tamaño del ciclo del cicloalquilo correspondiente.

El término «perfluoroalquilo» se refiere a un grupo alquilo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un átomo de flúor. Perfluoroalquilo indica preferiblemente CF_3.

El término «amino» o «grupo amino» se refiere a un grupo $-N(H)_{2-p}(A)_p$, $-N(H)(CH_2)_nCO_2R^3$, donde p, n, A y R^3 son como se define en la formula (I).

El término «hidroxilo» o« grupo hidroxilo» se refiere al grupo -OH.

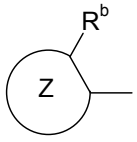
El término «cicloalquilalquileno» indica preferiblemente ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o cicloheptilmetileno,

El término «alquileno» indica preferiblemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, y además alquileno ramificado.

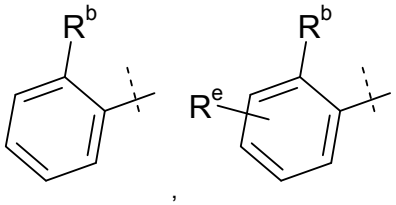
El término «alquiloxi» o «alcoxi» se refiere al grupo -O-alquilo u -O-cicloalquilo. Los alquiloxi preferidos son grupos metoxi y etoxi.

Se entiende por el término «sustituyente» un átomo o grupo de átomos sustituidos en lugar de un átomo de hidrógeno en la cadena o anillo original. Las variables de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, como por ejemplo, R^a, R^b, R^1 y R^2, son sustituyentes de la estructura central y toman el lugar de un átomo de hidrógeno. Cuando en un anillo el sustituyente no está específicamente localizado, puede tomar el lugar de un átomo de H unido a cualquier átomo portador de H del anillo. Lo mismo ocurre para la conexión entre dos restos de la misma estructura química. Como ejemplo, el significado de que W e Y indiquen CH en la fórmula (I) también significa que cuando W e Y están unidos al grupo oxadiazol o al grupo R^2, W e Y indican C.

Ar indica preferiblemente un anillo carbocíclico aromático monocíclico con 6 átomos de carbono, que esta monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, NO_2, CN, $COOR^3$, CF_3, OCF_3, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A, COR^3, $SO_2N(R^3)_2$, SOA o SO_2A.

Si Z es Ar, el grupo 

es preferiblemente uno de los siguientes grupos:



,

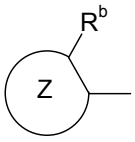
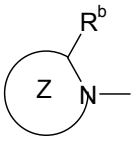
donde R^b es como se define anteriormente y R^e se selecciona a partir de A, OA, OR^3, CF_3 y OCF_3.

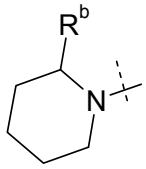
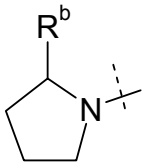
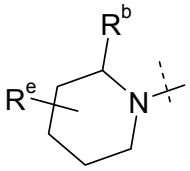
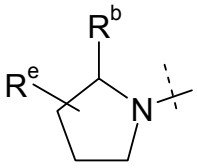
Más preferiblemente, Z es *orto*-metilfenilo.

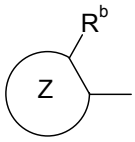
Het preferiblemente indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático bicíclico que tiene 1 o 2 átomos de N, 1 o 2 átomos de O, o 1 o 2 átomos de S, y que está monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$-Ar, $-[C(R^3)_2]_n$-cicloalquilo, OR^3, CF_3, OCF_3, $N(R^3)_2$, $NR^3CON(R^3)_2$, NO_2, CN, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$, $-[C(R^3)_2]_n-CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, COR^3, $SO_2N(R^3)_2$, SOA y/o SO_2A.

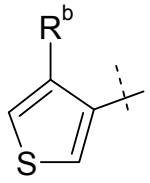
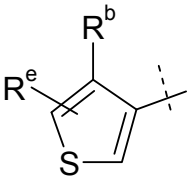
Het preferiblemente indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático monocíclico que tiene un átomo de N y que esta monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, alquilo C_{1-6}, $-CF_3$, $-OCF_3$, OCH_3, $-CH_2OCH_3$. Het está preferiblemente saturado.

Cuando contiene uno o más átomos de nitrógeno, Het está preferiblemente unido al resto de la molécula a través del átomo de N.

Si Z es Het, el grupo  es preferiblemente  , y más preferiblemente uno de los siguientes grupos:

 ,  ,  ,  , donde R^b es como se define anteriormente y R^e se selecciona a partir de A, OA, OR^3, CF_3 y OCF_3. En especial, R^e indica Hal o alquilo con 1 a 7 átomos de carbono.

Si Z es Het, el grupo  también indica uno de los siguientes grupos:

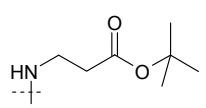
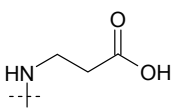
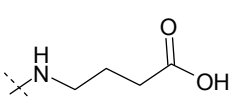
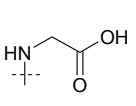
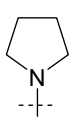
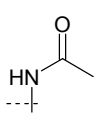
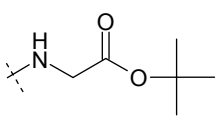
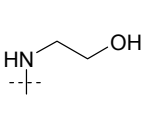
 ,  ,

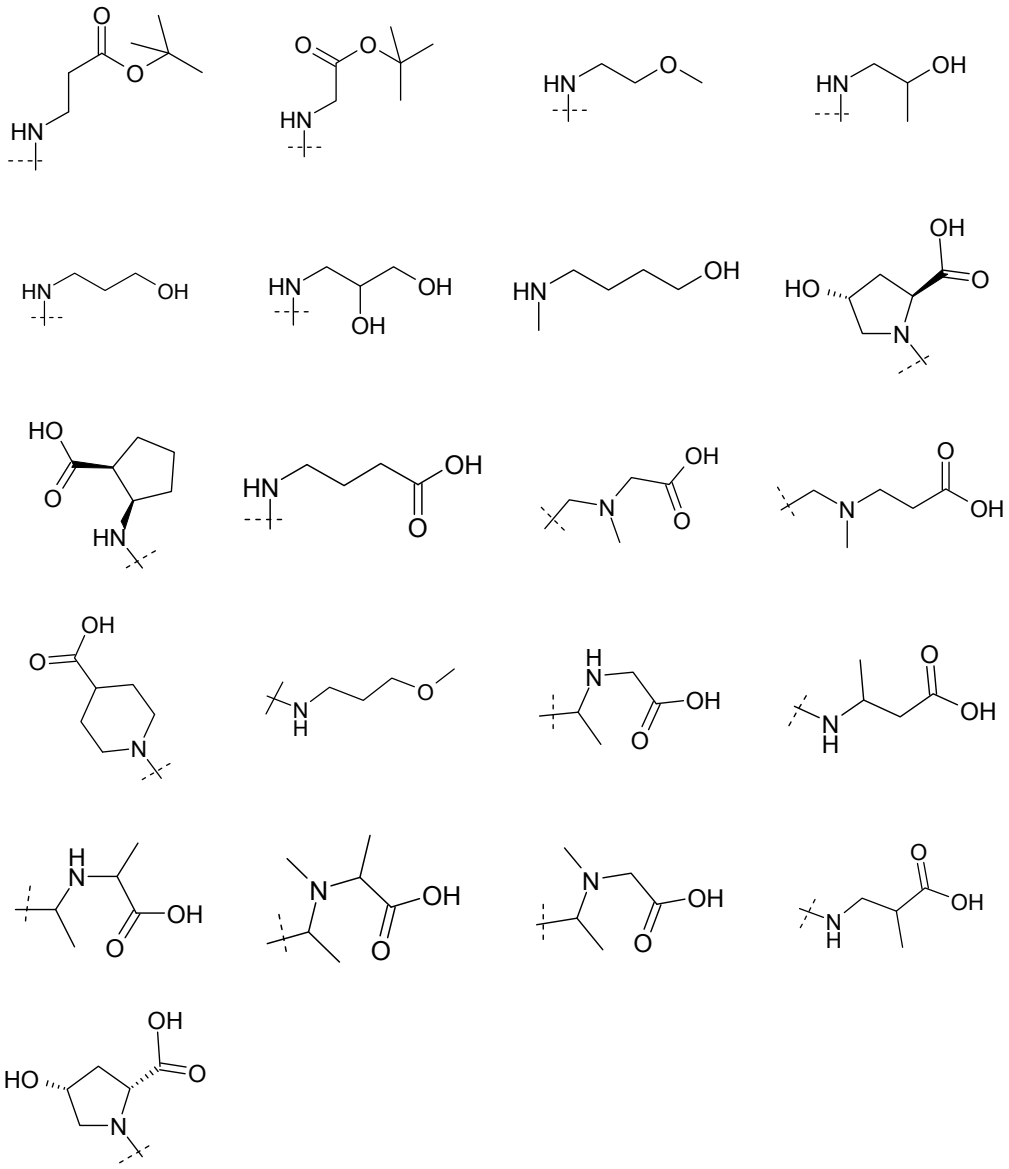
donde R^b es como se define anteriormente y R^e se selecciona a partir de A, OA, OR^3, CF_3 y OCF_3.

Más preferiblemente, Het indica metilpiperidina.

R^1 está preferiblemente en posición *meta* o *para* con respecto al grupo oxadiazol y preferiblemente indica un grupo seleccionado a partir de $(T)_tCO_2R^3$, $(T)_tN(R^3)_2$, $(T)_tCON(R^3)_2$, $(T)_tOR^3$ o $(T)_tHet$, donde t es 0 o 1, preferiblemente 1, y donde T indica una cadena alquilo que tiene de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente 3 átomos de carbono, donde un grupo CH_2 es sustituido por un grupo (NR^3) y donde 1 o 2 H pueden estar sustituidos por un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Más preferiblemente, R^1 indica NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, Hal, OH, OCH_3, COOH, $COOCH_3$, $CONH_2$ o uno de los siguientes grupos:



R^a indica $-CH_2-OR^3$, $-(CH_2)_sO(CH_2)_sOMe$, $-CH(CH_3)OCH_3$ y s es como se define anteriormente.

En una realización específica, R^1 y R^2 también indican A o $N(H)_{2-p}(A)_p$.

R^a más preferiblemente indica $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCF_3$ o $-CH(CH_3)OCH_3$.

R^b indica $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, F, Cl, $-CH_2F$, $-OCF_2CH_3$, $-CH_2OCF_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$ o $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_3$.

En los compuestos preferidos de la invención, cuando R^2 está en posición orto con respecto al anillo oxadiazol, R^2 no es $-N(R^3)_2$.

En los compuestos preferidos de la invención, el resto piridina o pirimidina no está sustituido en posición orto con respecto al anillo oxadiazol.

En una realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde Z, R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), donde R^2 es Hal, A o H, donde W e Y indican -CH- y donde R^1 indica $N(H)_{2-p}(A)_p$ o $N(H)(CH_2)_nCO_2R_3$, donde p, n y R^3 son como se define anteriormente.

En una segunda realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde Z, R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), donde R^2 es H, donde W e Y indica -CH- y donde R^1 indica NH_2 o $N(CH_3)_2$.

En una tercera realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde Z, R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), donde R^2 es Hal, A o H, donde W e Y indican -CH- y donde R^1 indica $NH(CH_2)nCO_2R^3$, donde n es 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, y R_3 es H o alquilo(C_{1-6}), preferiblemente H.

En una cuarta realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde Z, R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), donde R^2 es Hal, Ar o H, donde W e Y indican -CH- y donde R^1 indica -OH u -OA.

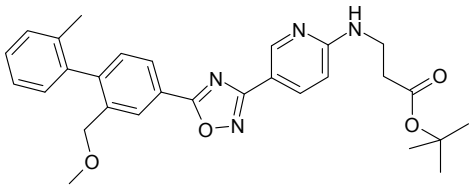
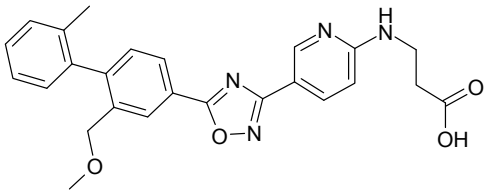
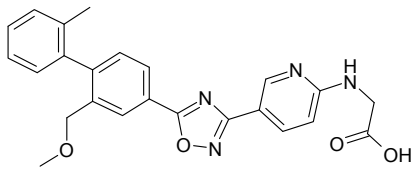
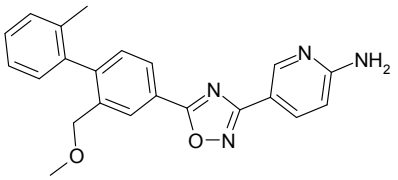
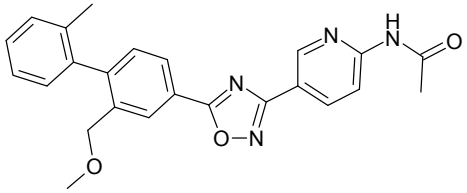
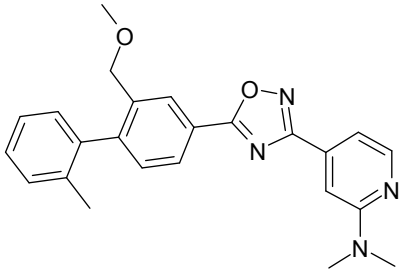
En una quinta realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), donde Z es fenilo o piperidina, donde R^2 es H, donde W e Y indican -CH- y donde R^1 indica -OH u $-OCH_3$.

En una sexta realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde Z, R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), donde R^2 es Hal, A o H, donde W e Y indican -CH- y donde R^1 indica $-CO_2R^3$, $-CON(H)_{2-p}(A)_p$, donde R^3, A y p son como se define en la fórmula (I).

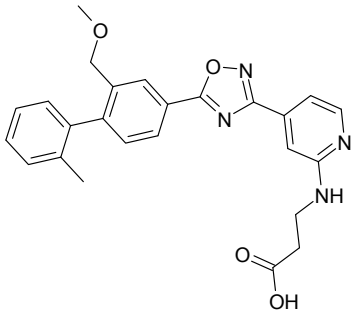
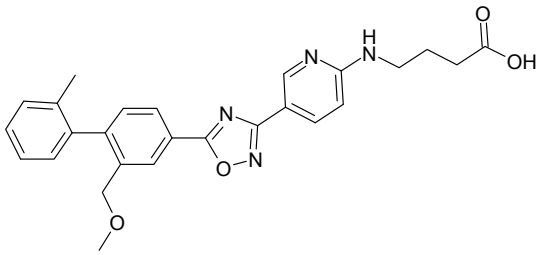
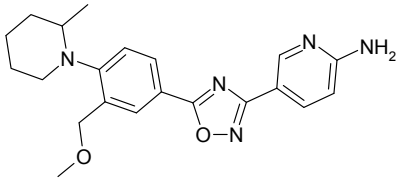
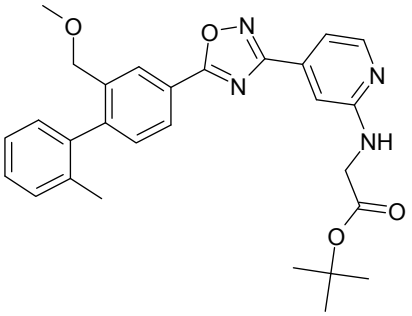
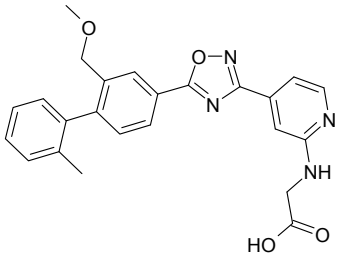
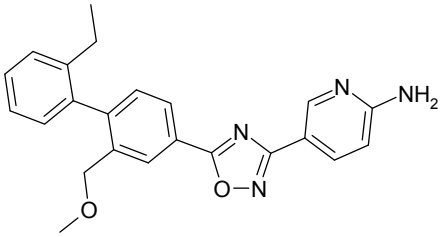
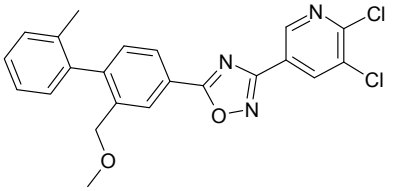
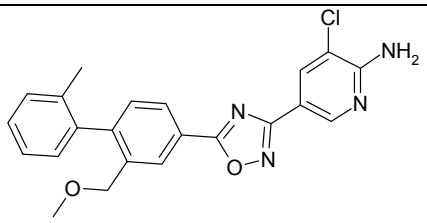
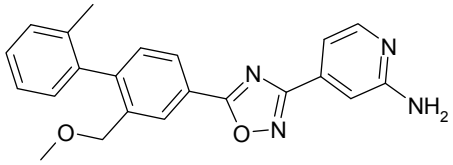
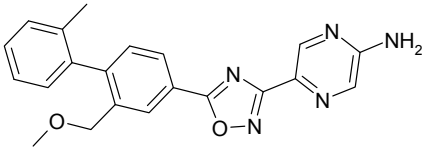
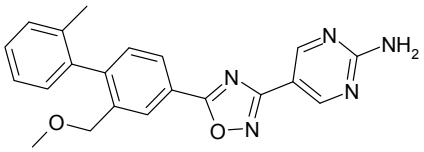
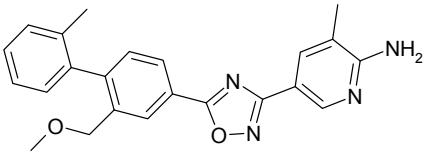
En una séptima realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), donde Z es fenilo o piperidina, donde R^2 es H, donde W e Y indican -CH- y donde R^1 indica -COOH, -COO alquilo C_{1-6}, $CONH_2$, CONH alquilo(C_{1-6}).

En una octava realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde Z es un fenilo o una piperidina, donde R^a, R^b, W e Y son como se define en la fórmula (I), donde R^2 es H o Hal, y donde R^1 indica $N(H)_{2-p}(A)_p$ o $N(H)(CH_2)nCO_2R^3$, donde p, n y R^3 son como se define en la fórmula (I).

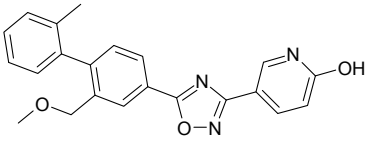
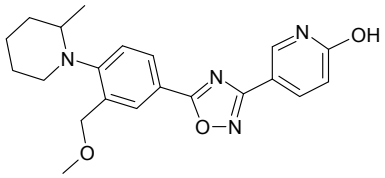
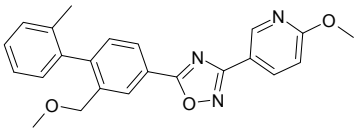
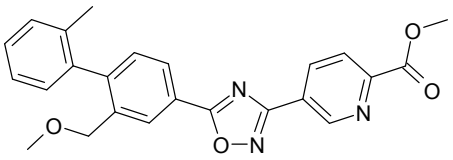
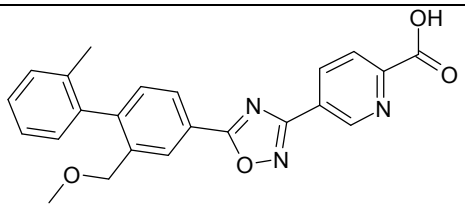
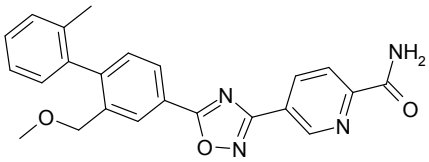
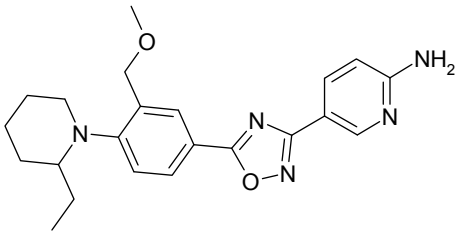
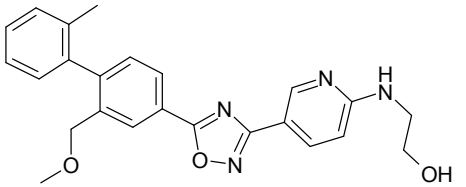
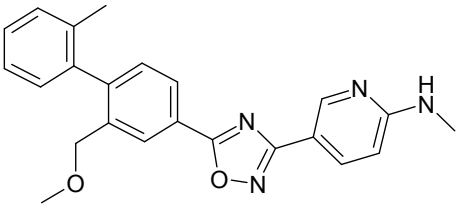
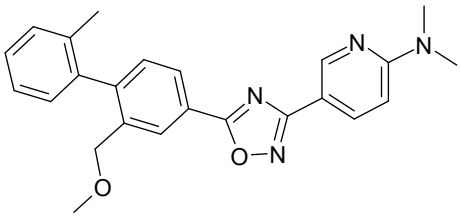
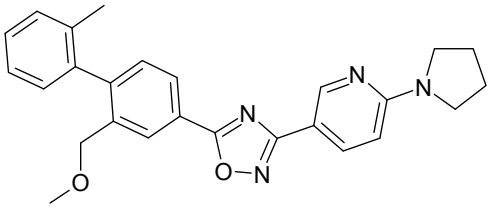
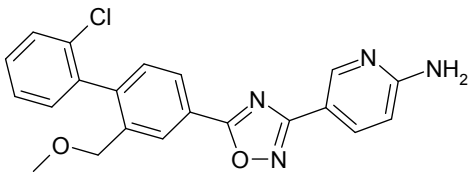
Los compuestos preferidos se seleccionan entre los siguientes ejemplos 1 a 97.

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
1		2	
3		4	
5		6	

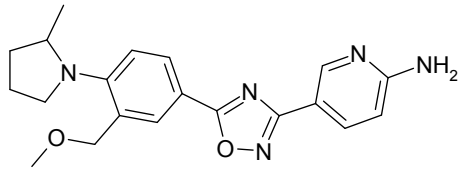
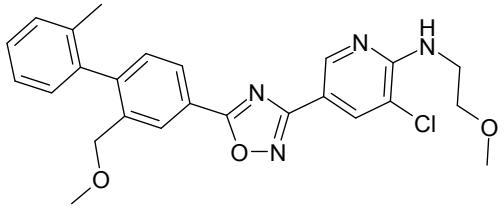
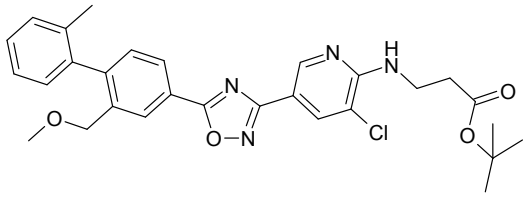
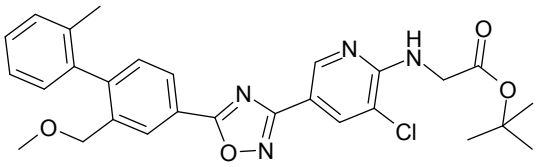
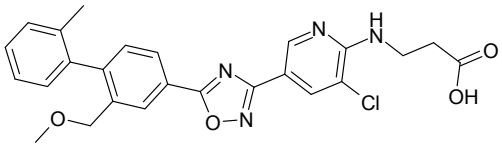
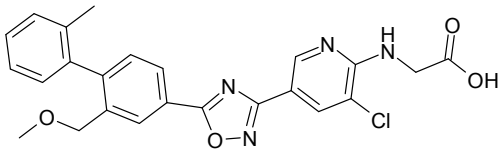
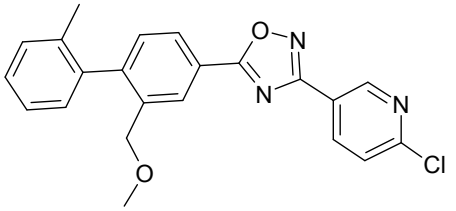
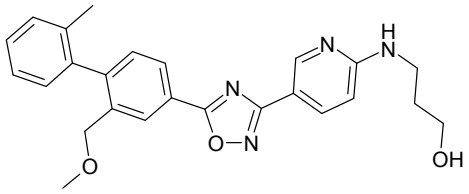
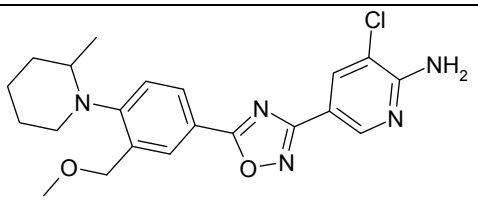
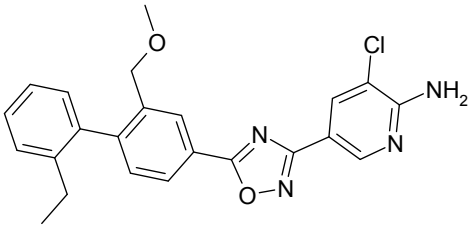
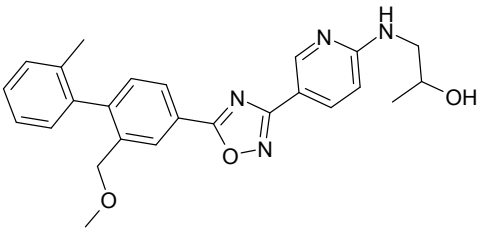
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

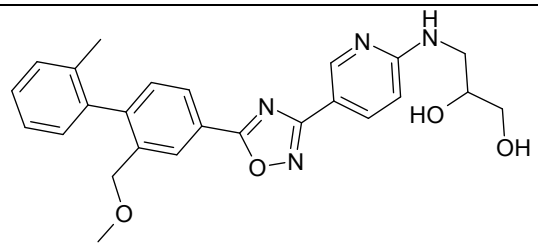
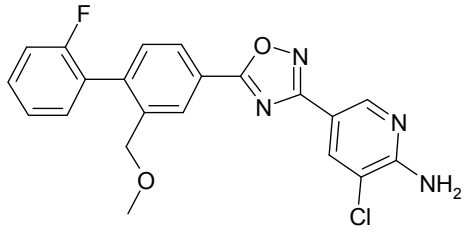
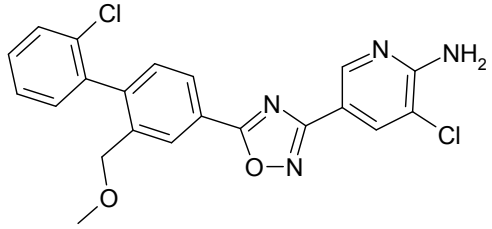
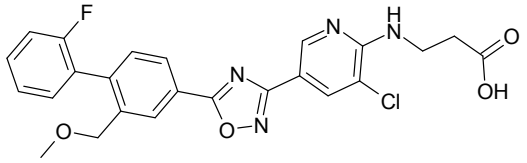
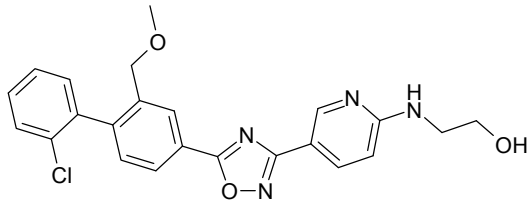
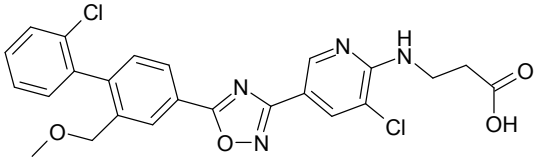
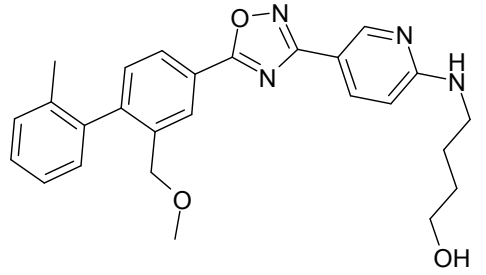
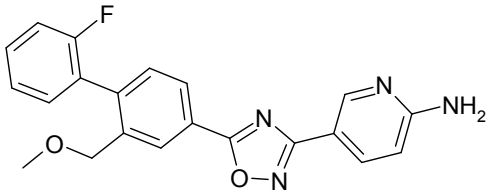
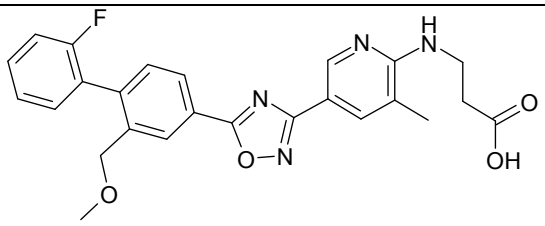
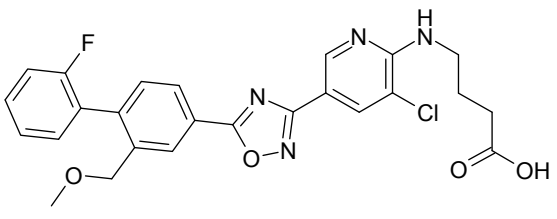
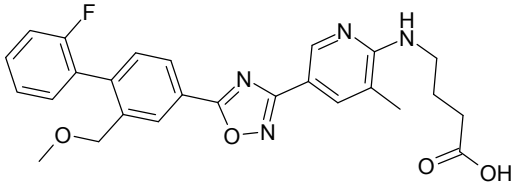
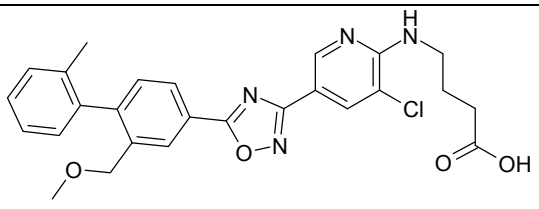
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

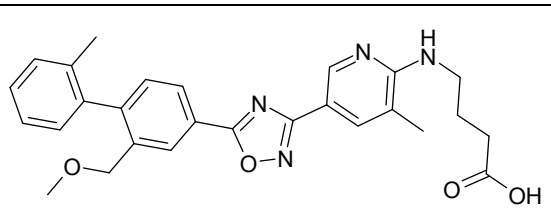
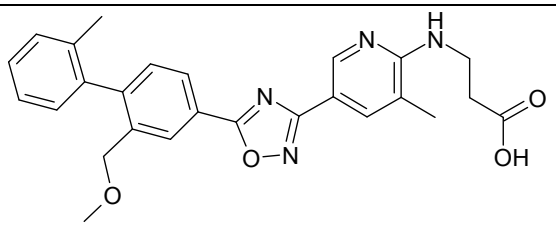
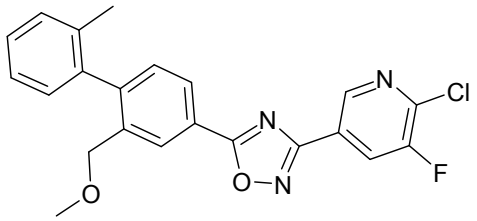
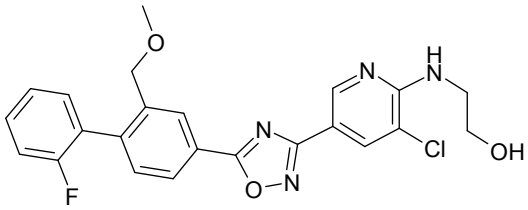
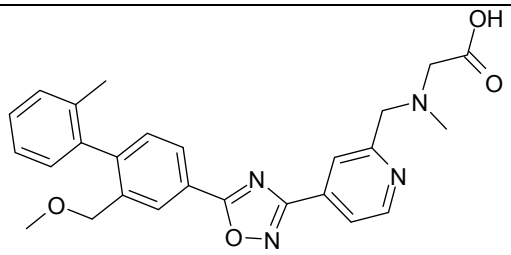
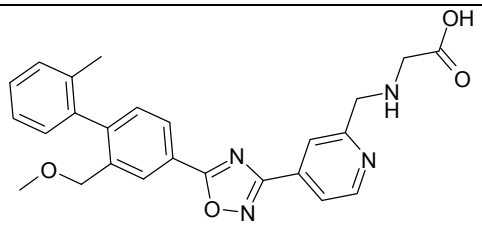
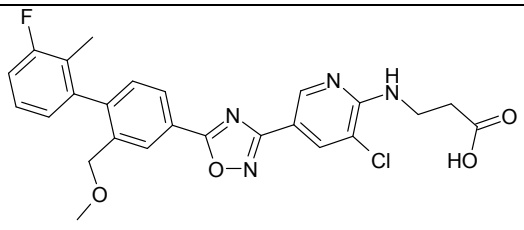
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
33		34	
35		36	
37		38	
40			
41		42	
43		44	

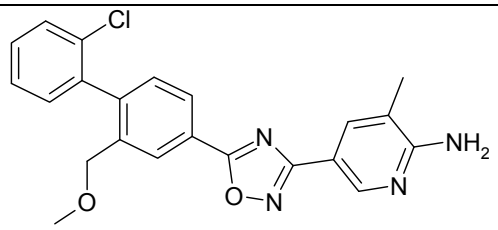
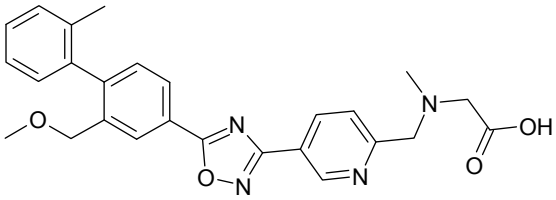
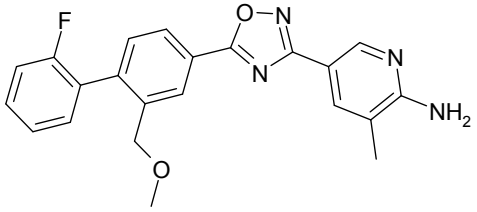
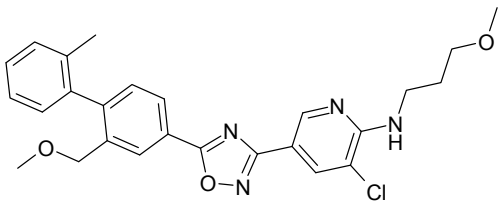
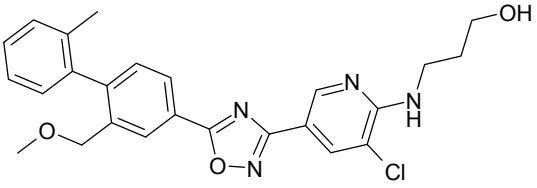
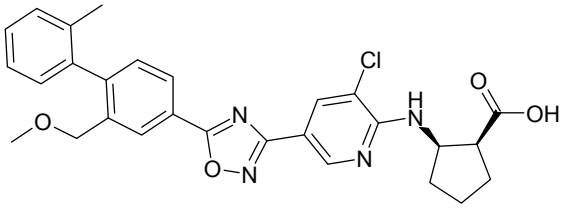
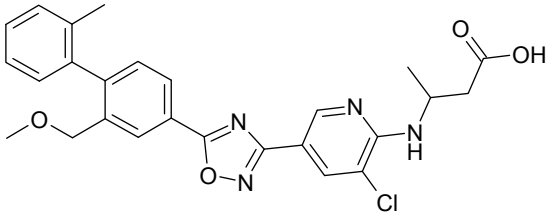
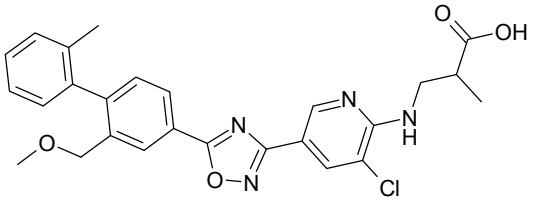
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

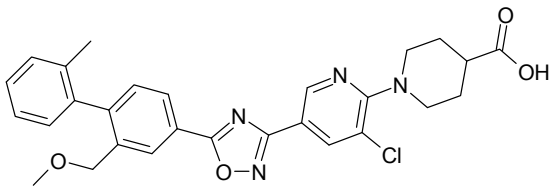
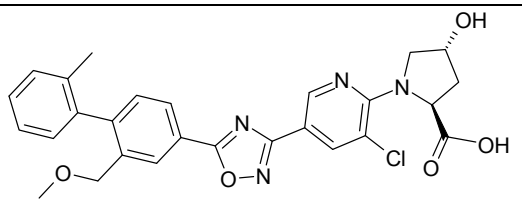
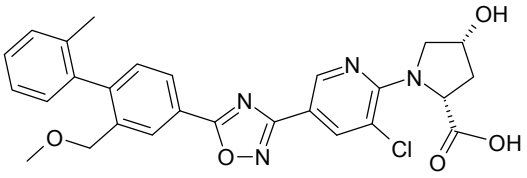
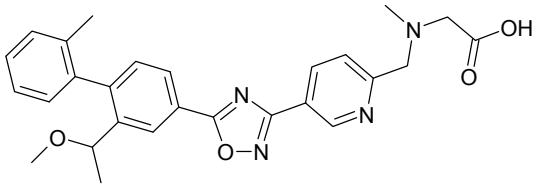
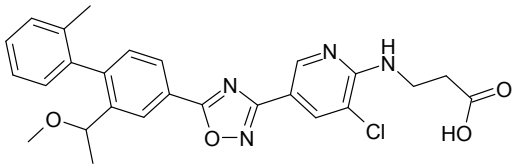
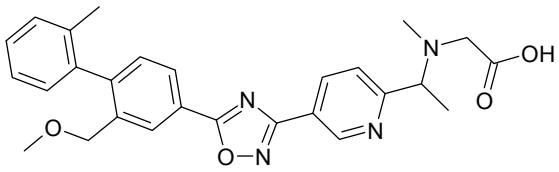
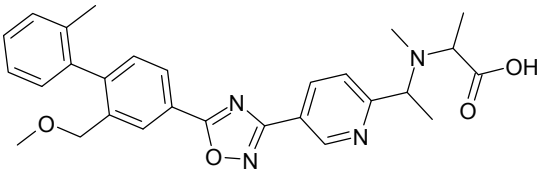
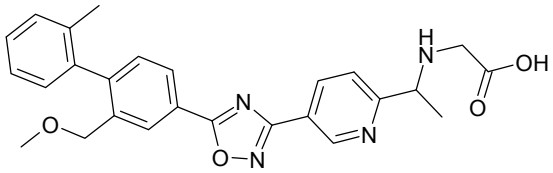
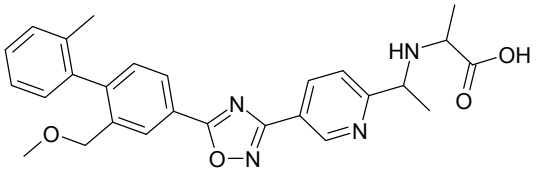
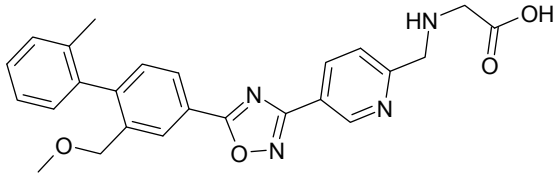
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
57		58	
60			
62			
68			
69			
72			

(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
76			
78			
79			
82			
83		84	
85		86	

(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

Sales y otras formas farmacéuticas

Los compuestos mencionados de fórmula I se pueden usar en su forma no salina final. Por otro lado, la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan, en su mayor parte, por métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un centro ácido, como un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de base. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido sódico o de potasio y propóxido sódico o de potasio; hidruros alcalinos, como hidruro sódico o de potasio; y varias bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina, benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. Se incluyen igualmente las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro

de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las correspondientes sales de los mismos, como sulfato, nitrato o fosfato y similares y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y las correspondientes sales de los mismos, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin embargo, esto no representa restricción alguna. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir usando preferiblemente técnicas de resina de intercambio iónico.

Además, entre las sales básicas de los compuestos de fórmula I se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, sin embargo, esto no pretende representar restricción alguna. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las sales de amonio; de las sales de metales alcalinos a las de sodio y potasio, y de las sales de metales alcalinotérreos a las de calcio y magnesio. Entre las sales de compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina (N-metil-D-glucamina), morfolino, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), sin embargo, esto no pretende suponer restricción alguna.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos se pueden hacer cuaternarios usando agentes como haluros de alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo; sulfatos de dialquilo (C_{1-4}), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C_{10-18}), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo y haluros de arilalquilo (C_{1-4}), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Se pueden preparar tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles utilizando dichas sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren son acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, sin embargo, esto no pretende representar restricción alguna.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula (I) se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo cual induce a la formación de la sal de una forma convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de forma convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas en cuanto a las propiedades físicas, como su solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales corresponden por lo demás con sus respectivas formas de base libres.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos de fórmula (I) se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, lo cual induce la formación de la sal de una forma convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de forma convencional. Las formas de ácido libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas, como su solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales se corresponden por lo demás con sus respectivas formas de ácido libres.

Si un compuesto de fórmula I contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la fórmula (I) abarca también a múltiples sales. Entre las formas salinas múltiples típicas se

incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, sin embargo, esto no pretende representan restricción alguna.

Con respecto a lo establecido anteriormente, se puede ver que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se considera que significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si dicha forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo usado previamente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía previamente y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de fórmula I pueden ser quirales y pueden, en consecuencia, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los compuestos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medios químicos o físicos conocidos por los expertos en la materia o incluso emplearse como tal en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla mediante la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos protegidos en N adecuados (p. ej., N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los distintos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, tales como por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

La invención además se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), en combinación con al menos un principio activo farmacéutico adicional, preferiblemente medicamentos usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple como cladribina u otro coagente, como interferón, por ejemplo interferones pegilados o no pegilados, preferiblemente interferón beta y/o con compuestos que mejoran la función vascular. Estos medicamentos adicionales, como interferón beta, pueden administrarse de forma concomitante o secuencial, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular u oral.

Estas composiciones se pueden usar como medicamentos en medicina humana y veterinaria.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parciales, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (como bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (como bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (como subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Dichas formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo combinando el principio activo con los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, como por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o *mousses*; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente que constituye el principio activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se pueden preparar triturando el

compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como almidón o manitol. Del mismo modo puede contener un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y cargando cápsulas de gelatina conformadas con la mezcla. Se pueden añadir a la mezcla en polvo deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de carga. Del mismo modo, se puede añadir un disgregante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de tomar la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar a la mezcla igualmente aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes, adecuados. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, caucho natural y sintético, como por ejemplo, goma de acacia, de tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los lubricantes usados en estas formas de administración se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los disgregantes se incluyen, sin estar restringido a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o prensado seco de la mezcla, adición de un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, kaolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos, y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar en una máquina de comprimidos, proporcionando aglomerados de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para prevenir que se pegue a los moldes de formación de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los principios activos también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y prensar directamente a continuación para obtener comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede que presenten una fase protectora transparente u opaca consistente en una fase de sellado de goma laca shellac, una fase de azúcar o material polimérico y una fase satinada de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para permitir la diferenciación entre diferentes unidades de dosis.

Se pueden preparar líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad preespecificada de los compuestos. Los jarabes se pueden preparar disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse igualmente solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor, como por ejemplo, aceite de pipermint o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, ser encapsuladas en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal forma que la liberación se prolongue o se retarde, como por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los demás principios activos pueden administrarse también en forma de sistemas de administración con liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se unen las moléculas del compuesto. Los compuestos también se unen a polímeros solubles como vehículos de medicamento dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además unirse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Se pueden administrar formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica como parches independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el principio activo se puede administrar desde el parche mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca o la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como crema o pomada tópica. En el caso de una formulación para obtener una pomada, el principio activo se puede emplear con una base de crema de parafina o miscible en agua. Alternativamente, el principio activo se puede formular para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos se incluyen los colirios, en los que se disuelve el principio activo o se resuspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan tabletas, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que la sustancia transportadora es un sólido que comprende un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula en el intervalo, por ejemplo, de 20-500 micras, que se administra de la forma en la que se administra una aspiración, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo se mantienen cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia transportadora abarcan soluciones del principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos o mixturas finamente particulados que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral se incluyen soluciones estériles para inyección acuosas o no acuosas que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se desea tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas o viales sellados, y conservarse en estado liofilizado, de modo que solo es necesaria la adición del líquido transportador estéril, por ejemplo, agua para inyección, antes de su uso.

Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Huelga decir que, además de los constituyentes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener sabores.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. De este modo, la cantidad real por día para un mamífero adulto con un peso de 70 kg está normalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como dosis individual al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto *per se*.

La presente invención además se refiere a los compuestos de fórmula (I) para el uso en los tratamientos y/o profilaxis de una esfingosina-1-fosfato asociada al trastorno. La presente invención preferiblemente se refiere a los

compuestos de fórmula (I) para el uso en los tratamientos y/o profilaxis de una esfingosina-1-fosfato asociada al trastorno, donde el trastorno asociado a la esfingosina-1-fosfato-1 es una anomalía inmunorreguladora.

La presente invención además se refiere a los compuesto de fórmula (I) para su uso en los tratamientos y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora, donde la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica seleccionada a partir del grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, dermatitis atópica, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o enfermedad injerto contra huésped.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una EC_{50} en GTPγS para la unión al receptor S_1P_1 de menos de aproximadamente 20 nM, preferiblemente menos de aproximadamente 10 nM, más preferiblemente menos de aproximadamente 5 nM.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una selectividad por el receptor S_1P_1 sobre el receptor S_1P_3 de una magnitud superior a aproximadamente 20. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son 50 veces más selectivos para S1P1 que para S_1P_3, más preferiblemente, 100 veces, incluso más preferiblemente 1000 veces.

A continuación, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos.

Ejemplos

Ac (acetilo), ACN (acetonitrilo), AIBN (A, A'-azoisobutironitrilo), cHex (ciclohexano), DCM (diclorometano), DIEA (diisopropiletilamina), DMA (dimetilacetamida), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), eq (equivalente), Et (etilo), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), iPr (isopropilo), l (litro), CL cromatografía líquida), Me (metilo), mg (miligramo), min (minuto), ml (mililitro), µl (microlitro), mmol (milimol), M (molar), MHz (megahercio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter metil *terc*-butílico), NBS (N-bromosuccinimida), NMM (N-metil morfolino), RMN (resonancia magnética nuclear), OAc (acetato), éter pet. (éter de petróleo), Ph (fenilo), tR (tiempo de retención), TA (temperatura ambiente), SPE (extracción en fase sólida), tBu (*terc*-butilo), THF (tetrahidrofurano), UPLC (cromatografía líquida de ultra alta resolución), UV (ultravioleta).

Las materias primas disponibles en el mercado utilizadas en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Merck o Sigma-Aldrich-Fluka, siempre que no se indique lo contrario.

Los datos de RMN, HPLC y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se registraron en:

Espectrómetro de RMN Bruker DPX-300 o Bruker AV 400, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna.

HPLC: Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue:

Método A: Waters Alliance 2695, columna Waters XBridge C8 3,5 µm; 4,6 x 50 mm, condiciones: solvente A (H_2O con 0,1% de TFA), solvente B (ACN con 0,05% de TFA), gradiente de 5% de B a 100% de B en 8 min, detección UV con PDA Water 996 (230-400 nm).

Método B: Columnas de HPLC: Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6mm (más cartucho precolumna) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min de 95:5 ([0,1% (v/v) de ácido fórmico en H_2O] : [0,1% (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) a 5:95% ([0,1% (v/v) de ácido fórmico en H_2O] : [0,1% (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) después mantenido durante 2 minutos a 5:95 ([0,1% (v/v) de ácido fórmico en H_2O] : [0,1% (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

Método C: Columnas de HPLC: Waters Xterra MS 5 µm C18, 100 x 4,6mm (más cartucho precolumna) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min de 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O] : MeCN) a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O] : MeCN) después mantenido durante 1,5 minutos a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O] : MeCN).

Método D: Método B usando columnas de HPLC: Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2,7 µm C18, 100 x 4,6 mm.

Método E: Columnas de HPLC: Phenomenex Luna 5 µm C18 (2), 100 x 4,6mm (más cartucho precolumna) a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 3,5 min de 95:5 ([0,1% (v/v) de ácido fórmico en H_2O] : [0,1% (v/v) de ácido fórmico en

MeCN]) a 5:95% ([0,1% (v/v) de ácido fórmico en H_2O] : [0,1% (v/v) de ácido fórmico en MeCN]) después mantenido durante 4 minutos a 5:95 ([0,1% (v/v) de ácido fórmico en H_2O] : [0,1% (v/v) de ácido fórmico en MeCN]).

Método F: Columnas de HPLC: Hichrom, Kromasil Eternity, 2,5 µm C18, 150 x 4,6 mm a un flujo de 1 ml/min; gradiente de 6,0 min de 95:5 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O] : MeCN) a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O] : MeCN) después mantenido durante 4,6 minutos a 5:95 ([bicarbonato de amonio 10 mM en H_2O] : MeCN).

Método G: Método C usando columnas de HPLC: Phenomenex, Gemini NX, 3 µm C18, 100 x 4,6 mm.

Todos los métodos: Inyecciones típicas de 2-7 µl, detección UV por medio de HP o Waters DAD, rango inicial (nm); 210, rango final (nm); 400, intervalo del rango (nm); 4,0. Otros trazos de longitud de onda se extraen de los datos DAD.

Detección por ELS opcional usando Polymer Labs ELS-1000. Detección por EM: MicromassZQ, instrumento CL-EM cuadrupolo sencillo.

La ionización es electropulverización (ESI) o APCI dependiendo de los tipos de compuesto.

UPLC/EM: Waters Acquity, columna Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + 5% de ACN), solvente B (ACN), gradiente de 5% de B a 100% de B durante 2 o 3 min, detección UV (PDA, 230-400 nm) y detección por EM (detector SQ, modos ESI positivo y negativo, voltaje del cono 30 V).

La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

Método A: Procedimiento general para la formación de restos amidoxima

A una solución de derivado de nitrilo (1 eq) en EtOH o THF (1-5 ml/mmol de derivado de nitrilo) se añadió un 50% de solución acuosa de NH_2OH (5 eq). La mezcla resultante se agitó a una temperatura comprendida entre TA y 80ºC durante 1 a 72 horas. En caso de precipitación del compuesto esperado, el precipitado se recogió mediante filtración y lavó con un solvente adecuado, como EtOH, iPrOH o agua, y luego se secó a presión reducida para obtener el derivado de amidoxima esperado. En todos los demás casos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con un solvente adecuado, como agua o iPrOH, hasta su precipitación. El precipitado se recogió mediante filtración y lavó con un solvente adecuado, como iPrOH o agua, y luego se secó a presión reducida para obtener el derivado de amidoxima esperado.

Método B: Procedimiento general para la formación de anillos oxadiazol

Se añadieron DIEA (2,0 a 2,2 eq) y HATU (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado de ácido carboxílico (1 eq) en DMF anhidro (4 ml/mmol del derivado de ácido carboxílico) enfriada a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante un periodo de 5 a 30 minutos. A continuación, el derivado amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadió neto o como solución de DMF. La mezcla resultante se agitó a 0ºC o a TA durante un periodo de 30 minutos a 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron una vez. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$ o Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con tolueno (6 ml/mmol de derivado de ácido carboxílico) y piridina (2 ml/mmol de derivado de ácido carboxílico). La mezcla resultante se calentó a una temperatura entre 80ºC y reflujo durante un periodo de 12 a 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron una vez. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$ o Na_2SO_4) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación proporcionó el derivado de oxadiazol esperado.

Método C: Procedimiento general para la formación de anillos oxadiazol usando cloroformato de isobutilo

Se añadieron NMM (3 a 5 eq) y cloroformato de isobutilo (1,0 a 1,1 eq) a una solución del derivado de ácido carboxílico (1,0 eq) en un solvente adecuado, como dioxano o acetato de isopropilo y agitado a una temperatura comprendida entre 0ºC y la TA durante 10 minutos a una horas. A continuación, el derivado de amidoxima (1,0 a 1,2 eq) se añadieron a una parte y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura que oscilaba entre 0ºC y TA durante 20 min a unas horas y luego se calentó a una temperatura comprendida entre 80ºC y reflujo durante un periodo de 12 a 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un solvente adecuado, como Et_2O, MTBE o EtOAc y, a continuación, se lavó con agua y salmuera. Las fases acuosas se extrajeron una vez. Las fases orgánicas se

combinaron, se secaron ($MgSO_4$ o Na_2SO_4) y los solventes se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida o precipitación proporcionó el derivado de oxadiazol esperado.

Método D: Procedimiento general para la hidrólisis de éster de *terc*-butilo

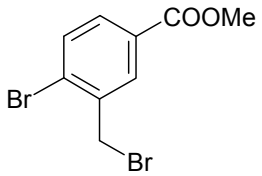
Se preparó una solución del derivado de *terc*-butilo (1,0 eq) en una solución 4N de HCl en dioxano (5-30 ml/mmol de éster de *terc*-butilo) y se agitó a TA durante un periodo de 2 a 48 horas, en presencia o no de unas pocas gotas de agua. En caso de precipitación significativa del ácido carboxílico, el precipitado se recogió mediante filtración. En todos los demás casos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, el compuesto esperado se cristalizó o precipitó a partir un solvente adecuado o una mezcla de ellos, como ACN, agua, MTBE o EtOAc, y luego se secó a presión reducida.

Método E: Procedimiento general para la formación de restos amidoxima usando clorhidrato de hidroxilamina

A una solución de derivado de nitrilo (1 eq) en EtOH (5-20 ml/gramo de derivado de nitrilo) se añadió $NH_2OH.HCl$ (1,5-2,5 eq) y Et_3N (1,5-2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 a 72 horas. El precipitado se recogió mediante filtración y lavó con un solvente adecuado, como EtOH, iPrOH, agua o MTBE, o una mezcla de ellos, y luego se secó a presión reducida para obtener el derivado de amidoxima esperado.

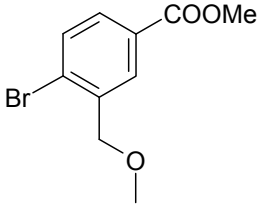
Compuesto intermedio A1: ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

Etapa 1) 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo



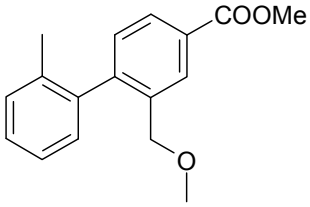
Se añadieron NBS (46,6 g; 262 mmol) y AIBN (0,72 g; 4,4 mmol) a una parte en una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (50,0 g; 218 mmol) en $CHCl_3$ (1 l) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 70ºC durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), agua (350 ml) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con pentano (2 x 500 ml) obteniéndose el compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC (método A), tR 4,9 min (pureza: 98,2%). RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,24 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Etapa 2) 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo



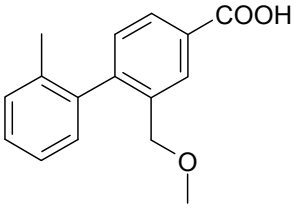
Se calentó a reflujo una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (37,5 g; 122 mmol) en MeOH (1,1 l) durante 4 días. Después de la concentración, la mezcla se separó entre EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$ (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido beis (29,8 g, 94%). HPLC (método A), tR 4,4 min (pureza: 93,0%). UPLC/EM, M-(ESI): 227,2. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,06 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Etapa 3) 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo:



Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (40,0 g; 154 mmol), ácido o-tolilborónico (23,1 g; 170 mmol), K_2CO_3 (106,7 g; 772 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,8 g; 1,54 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) y se degaseó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y, a continuación, se filtró a través de un relleno de Celite y se extrajo con EtOAc (1 l). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo sin purificación adicional (41,9 g; cuantitativo). HPLC (método A), tR 5,3 min (pureza: 89,4%).

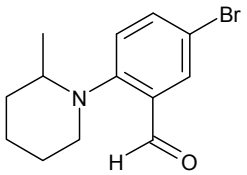
Etapa 4) ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico:



Se trató una solución de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (40,0 g; 148 mmol) en EtOH (1,2 l) a TA con una solución acuosa 5N de NaOH (90 ml; 450 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 1 hora y, a continuación, se concentró a presión reducida. El sólido amarillo se recogió con agua (800 ml) y se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (35,1 g; 92%). HPLC (método A), tR 4,5 min (pureza: 96,4%). UPLC/EM, M-(ESI): 255,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12,99 (sa, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

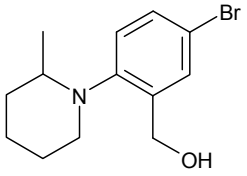
Compuesto intermedio A2: ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

Etapa 1) 5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzaldehído



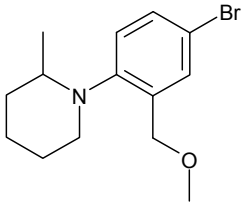
Se añadieron 2-metilpiperidina (15,4 ml; 130,0 mmol) y carbonato sódico anhidro (13,8 g; 130,0 mmol) en una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (13,2 g; 65,0 mmol) en DMSO (160 ml) y agua (40 ml). La mezcla resultante se calentó a 120ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con Et_2O (2 x 750 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (500 ml, ajustada a pH 5-6 con una solución acuosa 5 N de HCl), se combinaron y se secó ($MgSO_4$). Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite marrón amarillento (16,3 g; 89%) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 2,20 min (pureza: 93,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 282,1; 284,1. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10,40 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=11,7, 7,6, 3,9 Hz, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,3 Hz, 3H).

Etapa 2) [5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanol



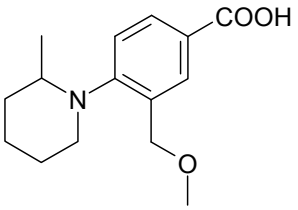
Se añadió borohidruro sódico (2,2 g, 57,8 mmol) por porciones a una solución de 5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)benzaldehído (16,3 g; 57,8 mmol) en MeOH (300 ml) enfriado a 5°C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml + 300 ml). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (150 ml) y salmuera (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (15,9 g; 97%) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 2,1 min (pureza: 94,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 284,1; 286,0. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,38 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,40 (sa, 1H), 4,86 (d, J=13,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,61 (td, J=11,4, 3,2 Hz, 1H), 1,88-1,58 (m, 4H), 1,53-1,32 (m, 2H), 0,90 (d, J=6,2 Hz, 3H).

Etapa 3) 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpiperidina



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml; 51,6 mmol) a una solución de [5-bromo-2-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]metanol (13,43 g; 47,3 mmol) y DIEA (17,7 ml; 104 mmol) en DCM anhidro (130 ml) enfriado a 0°C. Transcurrida 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 ml) y se calentó a 50°C durante 3 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite marrón. El residuo se recogió con Et_2O (450 ml) y, a continuación, se lavó con agua (150 ml, ajustada a pH 8 con una solución acuosa 5 N de NaOH), solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). Las fases acuosas se extrajeron con Et_2O (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite marrón amarillento (12,97 g; 92%) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 2,9 min (pureza: 97,1%). UPLC/EM, M+(ESI): 298,1; 300,1. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,59 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,51 (m,1H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 0,79 (d, J=6,1 Hz, 3H).

Etapa 4) ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)benzoico

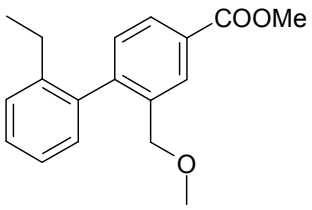


Se añadió una solución 1,5 M de *terc*-butillitio en pentano (64 ml; 95 mmol) en Et_2O anhidro (130 ml) enfriado a -78°C. Se añadió lentamente una solución de 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpiperidina (13,0 g; 43,5 mmol) en Et_2O anhidro (20 ml). Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se vertió sobre un exceso de hielo seco recién triturado y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con Et_2O/EtOAc (1:1; 800 ml) y se lavó con agua (200 ml, ajustada a pH = 4-5 con una solución acuosa 5 N de HCl). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite amarillo, que se trituró en iPr_2O (~20 ml) y pentano (~20 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con pentano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo beis. HPLC (método A), tR: 1,6 min (pureza: 93,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 264,2; M-(ESI): 262,2. RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,22 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J=12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J=12,3

Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,63 (m,1H), 1,88-1,65 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,2 Hz, 3H).

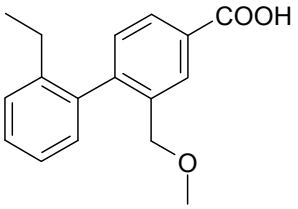
Compuesto intermedio A3: ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico

Etapa 1) 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (12,0 g, 46,3 mmol, compuesto intermedio A1 etapa 2) en tolueno (150 ml) y agua (35 ml) se añadió ácido 2-etil benceno borónico (9,0 g; 60,1 mmol) seguido de carbonato de potasio (19,0 g, 139 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,7 g; 2,3 mmol). La mezcla resultante se degaseó con N_2 durante 10 min y se calentó a 100°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua (2 veces) y salmuera y, a continuación, se secó (Na_2SO_4). Los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (12,0 g, 83%). RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,25 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,35 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,08 (1H, d), 4,17 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,29 (3H, s), 2,43-2,28 (2H, m), 1,03 (3H, t).

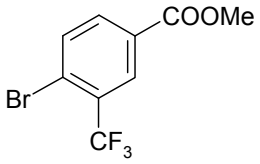
Etapa 2) ácido 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico



Se añadió hidróxido de litio monohidrato (5,31 g; 127 mmol) por porciones a una solución de 2'-etil-2-(metoximetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (12,0 g; 42,2 mmol) en THF (150 ml) y agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La fase acuosa resultante se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron y se secaron (Na_2SO_4). El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (9,0 g; 80%). HPLC (método A), tR 4,2 min (pureza: 96,7%). UPLC/EM, M-(ESI): 269,2. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,9 (1H, sa), 8,08 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,35 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,04 (1H, d), 4,09 (2H, m), 3,17 (3H, s), 2,34 (1H, m), 2,22 (1H, m), 0,94 (3H, t).

Compuesto intermedio A4: ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

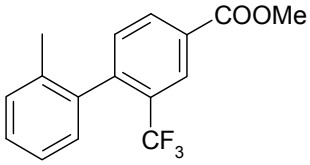
Etapa 1) 4-bromo-3-(trifuorometil)benzoato de metilo



Se añadió cloruro de tionilo (16,2 ml; 223 mmol) gota a gota durante 15 min a una suspensión de ácido 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (Acceledev 000625; 15,0 g; 55,8 mmol) en MeOH (300 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (500 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el compuesto del título

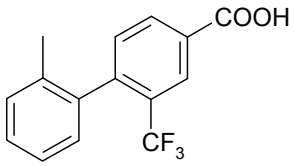
como un sólido naranja (14,8 g; 94%). HPLC (método A), tR 4,7 min (pureza: 99,0%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,26 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 2) 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo



Se preparó una mezcla degaseada de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (6,00 g; 21,2 mmol), ácido o-tolilborónico (3,17 g; 23,3 mmol), carbonato de potasio (14,65 g, 106 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,45 g; 2,12 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (30 ml) y, a continuación, se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un relleno de Celite y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y después de secó ($MgSO_4$). Los solventes se eliminaron a presión reducida obteniéndose el compuesto del título como un aceite marrón (6,4 g; cuantitativo) utilizado sin purificación adicional en la siguiente etapa. HPLC (método A), tR 5,3 min (pureza: 60,0%).

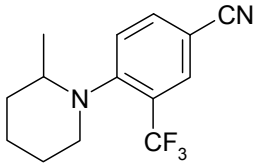
Etapa 3) ácido 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (10,2 ml; 51,0 mmol) a una solución de 2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5,00 g; 17,0 mmol) en EtOH (150 ml). La mezcla resultante se agitó a 60ºC durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón. El residuo se recogió con agua (300 ml) y se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl hasta pH = 2 y, a continuación se concentró hasta la precipitación (la mitad del volumen). El precipitado se recogió mediante filtración obteniéndose el compuesto del título como un sólido beis (3,33 g; 70%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13,55 (sa, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,12 (m, 4H), 1,99 (s, 3H). HPLC (método A), tR 4,6 min (pureza: 98,7%). UPLC/EM, M-(ESI): 279,2.

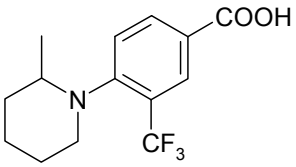
Compuesto intermedio A5: ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoico

Etapa 1) 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo



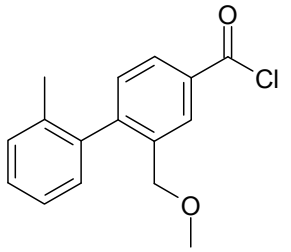
Se calentó una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (50,0 g; 0,26 mol, Combi-Blocks AN-1049) y 2-metilpiperidina (156 ml; 1,32 mol) en DMSO (500 ml) a 100ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo beis. UPLC/EM, M-(ESI): 269,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,77-1,25 (m, 6H), 0,72 (d, J=6,0 Hz, 3H).

Etapa 2) ácido 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil) benzoico



Se añadió una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (336 ml; 1,68 mol) a una solución de 4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (28,0 g; 104,4 mmol) en MeOH (280 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se acidificó a pH 2 con una solución acuosa 5 N de HCl. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (27,5 g; 91%). HPLC (método A), tR 5,4 min (pureza: 99,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 288,2; M-(ESI): 286,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13,30 (sa, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,77-1,25 (m, 6H), 0,72 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

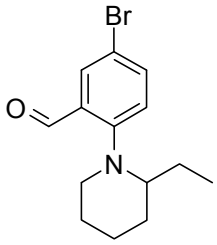
Compuesto intermedio A6: cloruro de 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carbonilo



Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 ml; 23,6 mmol) y DMF anhidro (0,060 ml; 0,78 mmol) a una solución de ácido 2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico (2,0 g; 7,8 mmol) en DCM anhidro (40 ml). Después de 15 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (2,1 g; cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

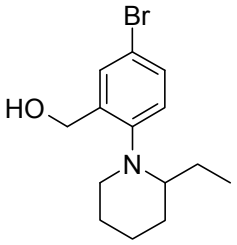
Compuesto intermedio A7: sal clorhidrato del ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico

Etapa 1) 5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)benzaldehído



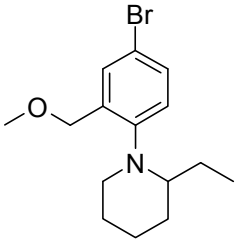
A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (20 g; 99 mmol) en DMSO (230 ml) y agua (70 ml) se añadieron 2-etilpiperidina (14,4 ml; 108 mmol) y carbonato sódico (20,9 g; 197 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110ºC durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con MTBE (2×500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet.), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10,15 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,24 (1H, m), 3,11 (2H, m), 2,85 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,34-1,67 (7H, m), 0,64 (3H, t).

Etapa 2) [5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)fenil]metanol



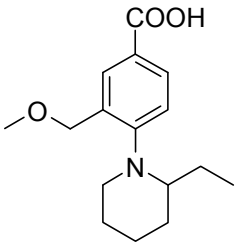
A una solución de 5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il) benzaldehído (10 g; 48,4 mmol) en metanol (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió borohidruro sódico (1,28 g; 48,4 mmol) a 0°C por porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y, a continuación, se evaporó para eliminar el metanol. El producto sin procesar resultante se recogió con agua (100 m) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (8,8 g; 88%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,55 (1H, s), 7,34-7,54 (1H, m), 7,08 (1H, d), 5,19 (1H, t), 4,62 (1H, d), 4,46 (1H, d), 2,77-2,84 (2H, m), 2,45 (1H, m), 1,74 (2H, t), 1,55 (2H, t), 1,33 (2H, m), 1,17 (2H, m), 0,62 (3H, t).

Etapa 3) 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-etilpiperidina



A una solución de hidruro sódico (2,3 g; 93 mmol) en DMF anhidro (130 ml) se añadió una solución de [5-bromo-2-(2-etilpiperidin-1-il)fenil]metanol (15 g; 48,3 mmol) en DMF (20 ml) gota a gota a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió yoduro de metilo gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), luego se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (15,2 g; 97%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,59 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,02 (1H, d), 4,49-4,59 (2H, m), 3,43 (3H, s), 2,88 (1H, d), 2,75 (1H, sa), 2,51(1H, sa), 1,79-1,86 (2H, m), 1,62 (3H, d), 1,40 (2H, m), 0,88 (2H, m), 0,70 (3H, t).

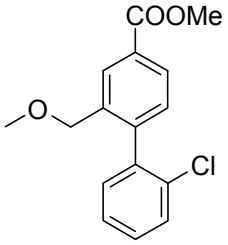
Etapa 4) sal clorhidrato del ácido 4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)benzoico



A una solución de 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-etilpiperidina (1,42 g; 4,55 mmol) en THF anhidro se añadió n-butillitio (2,4 ml; 6,82 mmol) en gotas a -78°C. Después de 1 hora a -78°C, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo seco triturado (100 g). Una vez liberado el exceso de dióxido de carbono, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido (1,0 g; 70%). HPLC (método A), tR: 2,5 min (pureza: 97,7%). CL/EM, M+(ESI): 278,0. RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,20 (1H, d), 8,07 (1H, s), 7,92 (1H, d), 5,05 (2H, m), 3,89 (1H, sa), 3,69 (4H, m), 2,39 (1H, d), 2,02-2,14 (2H, m), 1,72-1,95 (3H, m), 1,46 (2H, m), 0,88 (3H, t).

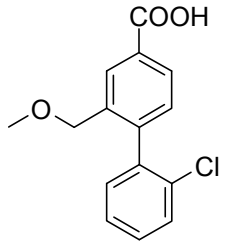
Compuesto intermedio A8: ácido 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

Etapa 1) 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (15 g; 57,9 mmol) en tolueno (120 ml) y agua (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 2-clorofenilborónico (19,9 g; 127,4 mmol) seguido de carbonato de potasio (16 g; 115,8 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,34 g; 2,8 mmol). Después de 3 horas a 100ºC, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), agua (2×100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. CL/EM, M+(ESI): 291,0. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,21 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,48 (1H, m), 7,34 (2H, m), 7,26 (2H, m), 4,33 (1H, dd), 4,20 (1H, dd), 3,94 (3H, s), 3,27 (3H, s).

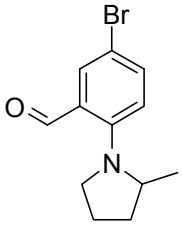
Etapa 2) ácido 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico



A una solución de 2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo (11 g; 37,8 mmol) en una mezcla de THF (50 ml), MeOH (50 ml) y agua (25 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (4,76 g; 113,5 mmol) por porciones. Después de 12 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa residual se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y, a continuación, se extrajo con EtOAc (2×100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (7,5 g; 72%). CL/EM, M-(ESI): 275,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13,0 (1H, sa), 8,08 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,44 (2H, m), 7,29 (2H, m), 4,21 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 3,16 (3H, s).

Compuesto intermedio A9: ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico

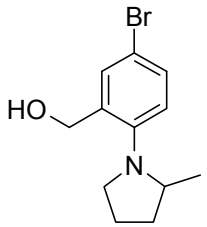
Etapa 1) 5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)benzaldehído



A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (15 g; 73,8 mmol) en DMSO (150 ml) y agua (40 ml) se añadieron 2-metilpirrolidina (9,8 ml; 96 mmol) y carbonato sódico (15,7 g; 148 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con MTBE (2×100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un

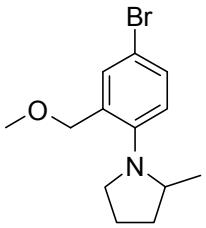
aceite amarillo (17 g; 85%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,94 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,51 (1H, d), 6,93 (1H, d), 3,92 (1H, m), 3,68 (1H, m), 2,97 (1H, t), 2,49-2,18 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 1,10 (3H, d).

Etapa 2) [5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]metanol



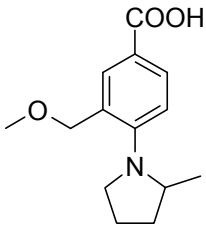
A una solución de 5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il) benzaldehído (17 g; 63,4 mmol) en metanol (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió borohidruro sódico (2,41 g; 63,4 mmol) a 0°C por porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y, a continuación, se evaporó para eliminar el metanol. El producto sin procesar resultante se recogió con agua (250 m) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (16 g; 93%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,53 (1H, d), 7,27 (1H, d), 6,87 (1H, d), 5,22 (1H, t), 4,42 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,36 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,49 (1H, m) 2,09 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,47 (1H, m), 0,90 (3H, d).

Etapa 3) 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpirrolidina



A una solución de hidruro sódico (2,84 g; 119 mmol) en DMF anhidro (80 ml) se añadió una solución de [5-bromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]metanol (16 g; 59,2 mmol) en DMF (50 ml) gota a gota a 0°C. Después de 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (7,3 ml; 119 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), luego se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (16,5 g; 98%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,55 (1H, s), 7,29 (1H, m), 6,86 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,55 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,12-2,51 (1H, m), 1,91 (1H, m) 1,81 (1H, m), 1,58 (1H, m), 0,99 (3H, d).

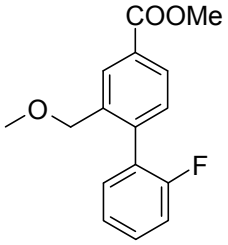
Etapa 4) ácido 3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico



A una solución de 1-[4-bromo-2-(metoximetil)fenil]-2-metilpirrolidina (16,5 g; 58 mmol) en THF anhidro (160 ml) se añadió n-butillitio en gotas a -78°C. Después de 3 horas a -78°C, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo seco triturado (100 g). Una vez liberado el exceso de dióxido de carbono, la mezcla de reacción se evaporó y, a continuación, se acidificó con HCl 1,5 N. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter pet. para obtener el compuesto del título como un sólido. CL/EM, M+(ESI): 249,9. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,4 (1H, sa), 7,84 (1H, s), 7,70 (1H, d), 6,85 (1H, d), 4,32-4,42 (2H, m), 3,59-3,87 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,13 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,55 (1H, m), 0,99 (3H, d).

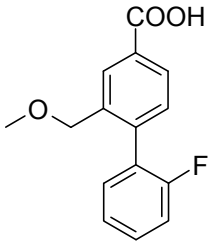
Compuesto intermedio A10: ácido 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico

Etapa 3) 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo



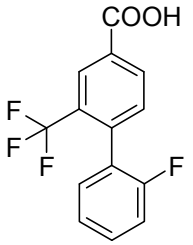
A una solución de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (10 g; 38,6 mmol) en tolueno (80 ml) y agua (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 2-fluorofenilborónico (7,0 g; 50,2 mmol), seguido de carbonato de potasio (16 g; 115,8 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,23 g; 1,9 mmol). Después de 3 horas a 100ºC, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), agua (2×100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,26 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,42 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,14-7,27 (3H, m), 4,34 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,30 (3H, s).

Etapa 4) ácido 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico



A una solución de 2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de metilo (12 g; 43,7 mmol) en una mezcla de THF (50 ml), MeOH (50 ml) y agua (25 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (5,50 g; 131,2 mmol) por porciones. Después de 12 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa residual se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y, a continuación, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10,5 g; 92%). CL/EM, M-(ESI): 259,0. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13,07 (1H, sa), 8,10 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,48 (1H, m), 7,27-7,37 (4H, m), 4,26 (2H, s), 3,18 (3H, s).

Compuesto intermedio A11: ácido 2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

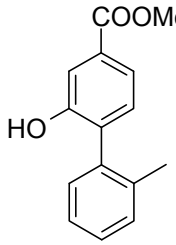


Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoico (APAC Pharmaceutical 680578; 15,0 g; 55,7 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (9,4 g; 66,9 mmol), fluoruro de cesio (25,4 g; 167 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (5,7 g; 13,9 mmol) y acetato de paladio(II) (1,25 g; 5,6 mmol) en dioxano (150 ml) y agua (150 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se purgó con vacío durante 5 minutos y, a continuación, dicha mezcla de reacción se degaseó con N_2 a TA durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 110ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un relleno de Celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido amarillo. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM con 1% de AcOH), se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo pálido. HPLC (método A), tR: 4,3 min (pureza: 99,9%).

UPLC/EM, M-(ESI): 283,0, RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13,60 (s, 1H), 8,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H).

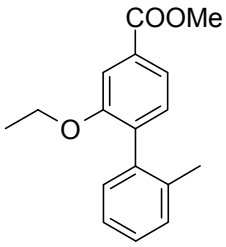
Compuesto intermedio A12: ácido 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

Etapa 1) 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo



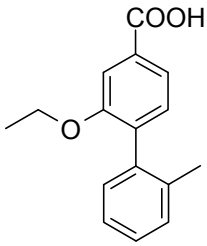
Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (Combi-Blocks CA-4189, 25 g, 108 mmol), ácido o-tolilborónico (22 g, 162 mmol), carbonato de potasio anhidro (44 g; 324 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (6,25 g; 5,4 mmol) en una mezcla de tolueno (500 ml) y agua (100 ml) y después se degaseó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 110ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de un relleno de Celite y se lavó con una solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, éter pet./EtOAc) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (20 g; 77%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,85 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,20-7,25, (3H, m), 7,15 (1H, d), 7,10 (1H, d), 3,84 (3H, s), 2,09 (3H, s).

Etapa 2) 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo



A una solución en agitación de 2-hidroxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (10 g; 41,2 mmol) en ACN anhidro (100 ml) se añadió carbonato de potasio anhidro (17,1 g; 123,6 mmol) seguido de bromuro de etilo (15,4 ml; 206 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante 48 horas y, a continuación, se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un líquido marrón (11 g; 98%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,70 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,16-7,29 (5H, m), 4,09 (2H, q), 3,95 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,30 (3H, t).

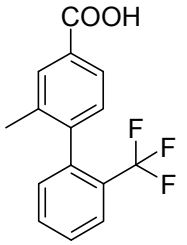
Etapa 3) ácido 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



A una solución en agitación de 2-etoxi-2'-metil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (11 g; 40,6 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de litio (6,82 g; 162,7 mmol) por porciones. Después de 24 horas a TA, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió con agua. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa concentrada de HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9,7 g; 93%). CL/EM, M-(ESI):

255,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13,02 (1H, sa), 7,57 (2H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,09 (1H, d), 4,05 (2H, q), 2,05 (3H, s), 1,18 (3H, t).

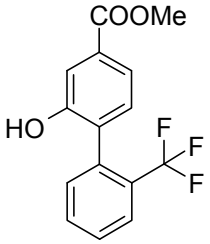
Compuesto intermedio A13: ácido 2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (20,0 g; 87,3 mmol), ácido 2-(trifluorometil)bencenoborónico (24,9 g; 131,0 mmol), carbonato de potasio (24,1 g; 174,6 mmol) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (64,5 mg; 0,09 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (50 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 100ºC durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100ºC durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrío a TA y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se filtró a través de un relleno de Celite, se concentró hasta 75 ml a presión reducida, se diluyó en agua (125 ml) y se lavó con MTBE (2 × 200 ml). La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 5 N de HCl (25 ml, pH ~1) y se extrajo con MTBE (2 × 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron a través de un relleno de Celite. La solución se concentró hasta 100 ml y, a continuación, se añadió heptano (200 ml). La mezcla se concentró hasta 100 ml. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con heptano y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (22,5 g; 92%). HPLC (método A), tR: 4,4 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M-(ESI): 279,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13,00 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,80 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).

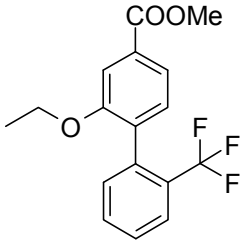
Compuesto intermedio A14: ácido 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Etapa 1) 2-hidroxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo



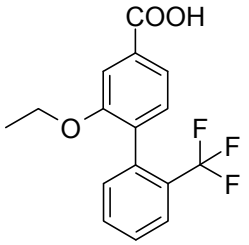
Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (Combi-Blocks CA-4189; 4,00 g; 17,3 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (3,95 g; 20,8 mmol), fluoruro de cesio (7,90 g; 52 mmol), acetato de paladio(II) (78 mg; 0,35 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (426 g; 1,05 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (20 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 90ºC. Transcurridos 90 minutos, se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (1,90 g; 10 mmol), acetato de paladio(II) (78 mg; 0,35 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (426 mg; 1,05 mmol). Transcurridos 45 minutos más, se añadieron cantidades adicionales de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (2,7 g; 14,2 mmol), acetato de paladio(II) (78 mg; 0,35 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (426 mg; 1,05 mmol). Después de 15 horas, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (200 ml) y, a continuación, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (50 ml). Las fases acuosas se extrajeron con MTBE (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (5,03 g con 12% v/v de DCM). HPLC (método A), tR: 3,6 min (pureza: 98,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 297,0; M-(ESI): 295,0.

Etapa 2) 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo



Se preparó una mezcla de 2-hidroxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (5,03 g), carbonato de potasio anhidro (7,05 g; 51 mmol) y bromoetano (6,35 ml; 85 mmol) en ACN anhidro (75 ml) y se calentó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (4,45 g; 79% en dos etapas). HPLC (método A), tR: 5,3 min (pureza: 99,0%). UPLC/EM, M+(ESI): 325,0.

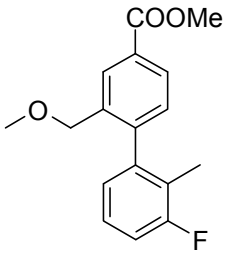
Etapa 3) ácido 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (4,1 ml; 20,5 mmol) a una solución de 2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (4,45 g; 13,7 mmol) en EtOH (45 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 30 minutos y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con agua (50 ml) y una solución acuosa 5 N de HCl (7 ml) y, a continuación, se extrajo con MTBE (2 × 100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite incoloro. Tras la precipitación con pentano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,3 min (pureza: 99,7%). UPLC/EM, M-(ESI): 309,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13,08 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,33 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 1,12 (t, J=7,0 Hz, 3H).

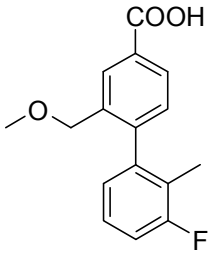
Compuesto intermedio A15: ácido 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

Etapa 1) 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo



Se preparó una mezcla de 4-bromo-3-(metoximetil)benzoato de metilo (5,00 g; 19,3 mmol), ácido 3-fluoro-2-metilfenilborónico (Combi-Blocks BB-3475; 4,46 g; 29,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (271 mg; 0,39 mmol) y fluoruro de cesio (8,79 g; 57,9 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (20 ml) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con MTBE (250 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Las fases acuosas se extrajeron con MTBE (150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/n-hexano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (4,85 g; 87%). HPLC (método A), tR: 5,0 min (pureza: 99,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 289,0.

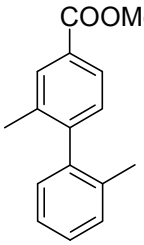
Etapa 2) ácido 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico



Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (5,0 ml; 25 mmol) a una solución de 3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato (4,85 g; 16,8 mmol) en EtOH (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 1 hora y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con MTBE (100 ml), agua (50 ml) y una solución acuosa 5 N de HCl (6 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases acuosas se extrajeron con MTBE (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante cristalización a partir de una mezcla de MTBE y pentano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (3,85 g; 83%). HPLC (método A), tR: 4,2 min (pureza: 99,8%). UPLC/EM, M-(ESI): 273,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 13,06 (s, 1H), 8,09 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,35-7,17 (m, 3H), 6,97 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,90 (d, J=2,3 Hz, 3H).

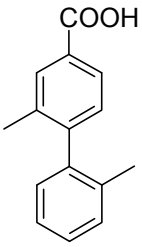
Compuesto intermedio A16: ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico

Etapa 1) 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (ABCR; 15 g; 65 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (200 ml) se añadió ácido o-tolilborónico (10,68 g; 78 mmol) seguido de carbonato de potasio (45,25 g; 32,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,78 g; 3,3 mmol). La mezcla se degaseó con N_2 y a reflujo a 120ºC durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a TA. La fase orgánica se separó y evaporó a presión reducida. El compuesto sin procesar se pasó a través de una columna de sílice (60-120) usando hexano como eluyente para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15 g; 95%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,07-7,05 (d, 1H), 3,86-3,81 (s, 3H), 2,09-2 (s, 3H), 1,97-1,92 (s, 3H).

Etapa 2) ácido 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxílico



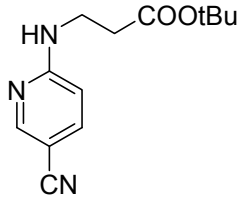
A

una solución de 2,2'-dimetil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (15 g; 62,2 mmol) en THF (100 ml) se añadió hidróxido sódico al 10% (100 ml) y la mezcla se calentó a 100ºC durante toda la noche. Se eliminó el THF a presión reducida y el residuo acuoso se lavó con EtOAc. A continuación, se acidificó la fase acuosa con HCl 3 N hasta pH 2-3 y se

extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (13,5 g; 95%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,89 (sa, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82-7,80 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,19-7,11 (d, 1H), 7,07-7,05 (d, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). CL/EM, M+(ESI): 227,0.

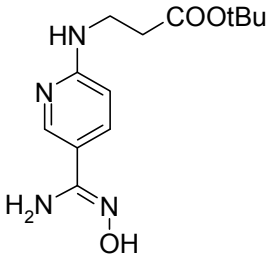
Compuesto intermedio B1: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo

Etapa 1) N-(5-cianopiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



Se calentó a reflujo una solución de 6-cloronicotinonitrilo (1,0 g; 7,2 mmol), clorhidrato del éster *terc*-butílico de beta-alanina (2,0 g; 11,0 mmol) y DIEA (4,9 ml; 28,9 mmol) en dioxano anhidro (20 ml). Transcurridas 24 horas, se añadió una cantidad adicional de clorhidrato del éster *terc*-butílico de beta-alanina (0,5 g; 2,75 mmol). Después de 24 horas más a reflujo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó a presión reducida. Tras la precipitación con MTBE/pentano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo color crema (1,28 g; 72%). HPLC (método A), tR: 2,7 min (pureza: 99,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 248,1; M-(ESI): 246,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,40 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 6,56 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,50 (td, J=6,8, 6,0 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

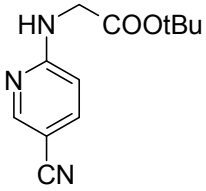
Etapa 2) N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de N-(5-cianopiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (1,25 g; 90%). HPLC (método A), tR: 1,6 min (pureza: 98,4%). UPLC/EM, M+(ESI): 281,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,25 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,78 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,44 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,45 (td, J=6,8, 5,7 Hz, 2H), 2,46 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

Compuesto intermedio B2: N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}glicinato de *terc*-butilo

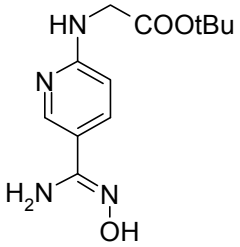
Etapa 1) N-(5-cianopiridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo



Se calentó a reflujo una solución de 6-cloronicotinonitrilo (1,00 g; 7,2 mmol), éster *terc*-butílico de glicina (1,04 g; 7,9 mmol) y DIEA (4,9 ml; 29 mmol) en dioxano anhidro (20 ml). Transcurridas 24 horas, se añadió una cantidad adicional de éster de glicina *terc*-butilo (0,5 g; 3,8 mmol). Después de 24 horas más a reflujo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó a presión reducida. Tras la precipitación con EtOAc/Et_2O/heptano,

se obtuvo el compuesto del título como un polvo color crema (1,55 g; 92%). HPLC (método A), tR: 3,1 min (pureza: 95,1%). UPLC/EM, M+(ESI): 178,0 ([M-tBu+2H]+), M-(ESI): 232,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,39 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,72 (dd, J=8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

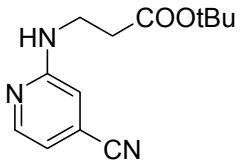
Etapa 2) N-{5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}glicinato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de N-(5-cianopiridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo color crema (1,35 g; 79%). HPLC (método A), tR: 1,6 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 267,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,38 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,91 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

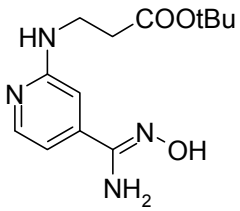
Compuesto intermedio B3: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo

Etapa 1) N-(4-cianopiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



Se calentó a 150ºC durante 3 días una solución de 2-cloro-4-cianopiridina (2,00 g; 14,4 mmol), clorhidrato del éster *terc*-butílico de beta-alanina (3,14 g; 17,3 mmol) y DIEA (9,88 ml; 57,7 mmol) en DMSO anhidro (30 ml). La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (100 ml) y se lavó con agua (3 × 60 ml) y salmuera (60 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. Con la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex) se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón. HPLC (método A), tR: 2,8 min (pureza: 92,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 248,1; M-(ESI): 246,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,16 (dd, J=5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,79 (dd, J=5,2, 1,4 Hz, 1H), 3,46 (td, J=6,8, 5,7 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

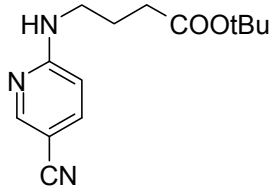
Etapa 2) N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de N-(4-cianopiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo. HPLC (método A), tR: 2,2 min (pureza: 94,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 281,1; M-(ESI): 279,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 7,94 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J=5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,71 (sa,1H), 6,57 (t, J=5,7 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,44 (td, J=7,0, 5,7 Hz, 2H), 2,46 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

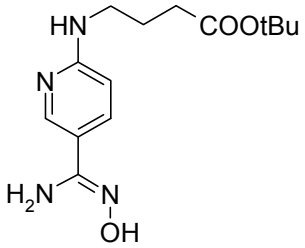
Compuesto intermedio B4: 4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo

Etapa 1) 4-[(5-cianopiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



Se calentó a 80ºC una solución de 6-cloronicotinonitrilo (1,0 g; 7,2 mmol), clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido 4-aminobutírico (2,12 g; 10,8 mmol; Sennchem 09600) y DIEA (4,9 ml; 28,9 mmol) en dioxano anhidro (20 ml). Después de 48 horas se añadió una cantidad adicional de clorhidrato del éster *terc*-butílico del ácido 4-aminobutírico (0,55 g; 2,80 mmol). Después de 24 horas más a 80ºC, la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (100 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis. HPLC (método A), tR: 3,3 min (pureza: 91%). UPLC/EM, M+(ESI): 262,1; M-(ESI): 260,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,37 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,52 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,29 (m, 2H), 2,26 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,73 (tt, J=7,4, 7,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

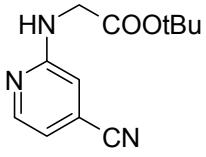
Etapa 2) 4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 4-[(5-cianopiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (0,83 g; 75%). HPLC (método A), tR: 2,4 min (pureza: 97,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 295,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,34 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,75 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J=8,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,24 (td, J=6,9, 5,6 Hz, 2H), 2,26 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,72 (tt, J=7,5, 6,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

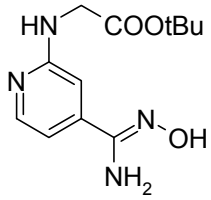
Compuesto intermedio B5: N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}glicinato de *terc*-butilo

Etapa 1) N-(4-cianopiridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo



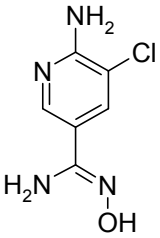
Se calentó a 150ºC durante 48 horas una solución de 2-cloro-4-cianopiridina (1,00 g; 7,2 mmol), éster *terc*-butílico de glicina (1,5 ml, 10,8 mmol) y DIEA (4,9 ml; 28,9 mmol) en DMA anhidro (15 ml). La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (100 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo. HPLC (método A), tR: 3,1 min (pureza: 94%). UPLC/EM, M+(ESI): 178,0 ([M-tBu+2H]+), M-(ESI): 232,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,15 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,93 (sa, 1H), 6,85 (dd, J=5,2, 1,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J=6,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 2) N-{4-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}glicinato de *terc*-butilo



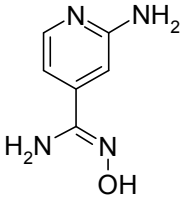
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de N-(4-cianopiridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo. El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo. HPLC (método A), tR: 2,0 min (pureza: 99,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 267,1; M-(ESI): 265,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,81 (s, 1H), 7,92 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J=6,3 Hz, 1H), 6,80 (sa,1H), 6,78 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,89 (d, J=6,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

Compuesto intermedio B6: 6-amino-5-cloro-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida



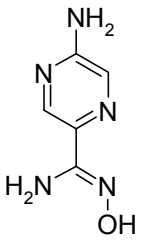
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 2-amino-3-cloro-5-cianopiridina (Synchem SC-21933). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis (1,48 g; 85%). HPLC (método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 187,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,78 (s, 2H).

Compuesto intermedio B7: 2-amino-N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 2-amino-4-cianopiridina (ABCR L19841). El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 153,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 7,87 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=5,3, 1,3 Hz, 1H), 6,69 (sa, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,74 (s, 2H).

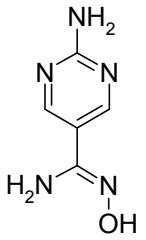
Compuesto intermedio B8: 5-amino-N'-hidroxipirazina-2-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 2-amino-5-cianopirazina (Synchem SC-21935). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo verde (0,92 g; 72%). HPLC

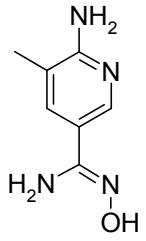
(método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 154,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,53 (s, 1H), 8,35 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 5,62 (s, 2H).

Compuesto intermedio B9: 2-amino-N'-hidroxipirimidin-5-carboximidamida



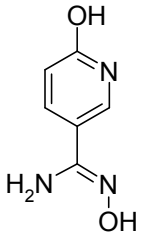
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 2-aminopirimidina-5-carbonitrilo (Synchem SC-17302). La mezcla de reacción se diluyó con iPrOH y, a continuación, el precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título como un polvo beis (1,19 g; 93%). HPLC (método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 154,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,47 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 6,84 (s, 2H), 5,79 (s, 2H).

Compuesto intermedio B10: 6-amino-N'-hidroxi-5-metilpiridin-3-carboximidamida



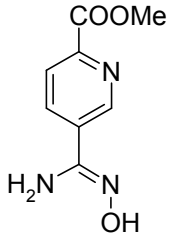
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 6-amino-5-metilnicotinonitrilo (Cgenetech 20053). El compuesto del título se obtuvo como un polvo beis. HPLC (método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 167,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 8,08 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=1,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

Compuesto intermedio B11: N',6-dihidroxipiridin-3-carboximidamida



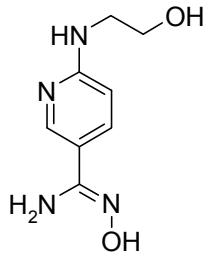
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 6-hidroxinicotinonitrilo (Combi-Blocks CA-4240). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (1,15 g; 99%). HPLC (método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 154,1; M+(ESI): 152,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11,63 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,72 (dd, J=9,6, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H).

Compuesto intermedio B12: 5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-carboxilato de metilo



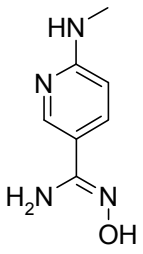
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 5-cianopiridin-2-carboxilato (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1980, 1408-1414). El compuesto del título se obtuvo como un polvo beis. HPLC (método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 196,1; M-(ESI): 194,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10,12 (s, 1H), 8,99 (dd, J=2,1, 0,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=8,2, 0,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Compuesto intermedio B13: N'-hidroxi-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de 6-[(2-hidroxietil)amino]nicotinonitrilo (UkrOrgSynthesis BBR-022920). Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (505 mg; 70%). UPLC/EM, M+(ESI): 197,1; M-(ESI): 195,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,34 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,33 (m, 2H).

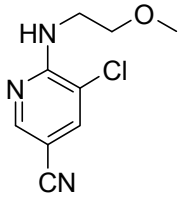
Compuesto intermedio B14: N'-hidroxi-6-(metilamino)piridin-3-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de 6-(metilamino)nicotinonitrilo (ABCR AB235839). El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. UPLC/EM, M+(ESI): 167,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,36 (s, 1H), 8,27 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H).

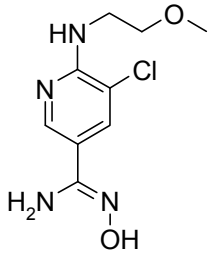
Compuesto intermedio B15: 5-cloro-*N*'-hidroxi-6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-carboximidamida

Etapa 1) 5-cloro-6-[(2-metoxietil)amino]nicotinonitrilo



Se preparó una mezcla de 2-metoxietil amina (4,11 ml; 43,9 mmol), TEA (6,11 ml; 43,9 mmol) y 5,6-dicloronicotinonitrilo (Bionet GC-0755; 7,6 g; 43,9 mmol) en dioxano y se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos inorgánicos y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 × 100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (6,9 g; 75%). CL/EM, M+(ESI): 212,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,42 (1H, d), 8,07 (1H, d), 7,48 (1H, t), 3,58 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,23 (3H, s).

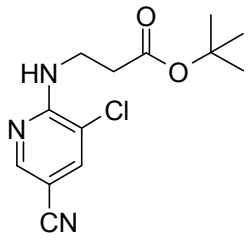
Etapa 2) 5-cloro-*N*'-hidroxi-6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-carboximidamida



Se añadió hidroxilamina (5,39 g; 164 mmol) a una solución de 5-cloro-6-[(2-metoxietil) amino]nicotinonitrilo (6,9 g; 32,7 mmol) en THF (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 36 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (8,2 g; cuantitativo). CL/EM, M+(ESI): 245,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,49 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,57 (1H, t), 5,77 (2H, s), 3,53 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,25 (3H, s).

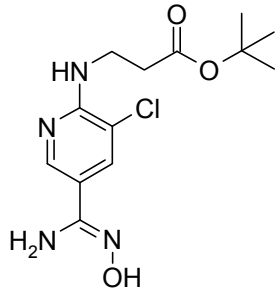
Compuesto intermedio B16: 3-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)propanoato de *terc*-butilo

Etapa 1) 3-[(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]propanoato de *terc*-butilo



Se preparó una mezcla de éster *terc*-butílico de beta-alanina (5,88 g; 40,4 mmol), TEA (5,6 ml; 40,4 mmol) y 5,6-dicloronicotinonitrilo (Bionet GC-0755; 7,0 g; 40,4 mmol) y se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos inorgánicos y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 × 100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (8,3 g; 72%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,44 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,52 (1H, t), 3,62 (2H, m), 2,50 (2H, m), 1,35 (9H, s).

Etapa 2) 3-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)propanoato de *terc*-butilo

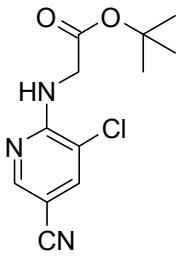


Se añadió hidroxilamina (4,8 g; 147 mmol) a una solución de 3-[(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]propanoato de *terc*-butilo (8,3 g; 29,4 mmol) en THF (90 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante

24 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9,0 g; cuantitativo). CL/EM, M+(ESI): 315,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,49 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,66 (1H, t), 5,78 (2H, s), 3,58 (2H, m), 2,50 (2H, t), 1,37 (9H, s).

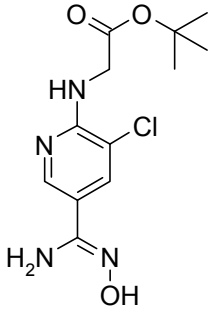
Compuesto intermedio B17: ({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)acetato de *terc*-butilo

Etapa 1) [(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]acetato de *terc*-butilo



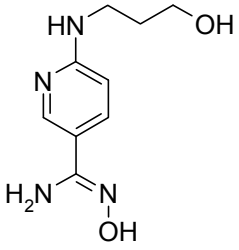
Se preparó una mezcla de éster *terc*-butílico de glicina (5,3 g; 40,4 mmol), TEA (5,6 ml; 40,4 mmol) y 5,6-dicloronicotinonitrilo (Bionet GC-0755; 7,0 g; 40,4 mmol) y se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos inorgánicos y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 × 100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,41 (1H, d), 8,15 (1H, d), 7,84 (1H, t), 4,00 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Etapa 2) ({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)acetato de *terc*-butilo



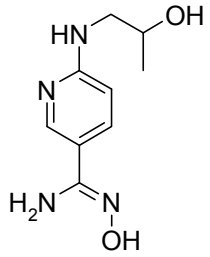
Se añadió hidroxilamina (1,5 ml; 39,5 mmol) a una solución de [(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]acetato de *terc*-butilo (2,1 g; 7,9 mmol) en THF (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2,4 g; cuantitativo). CL/EM, M+(ESI): 301,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,52 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,04 (1H, t), 5,80 (2H, s), 3,95 (2H, m), 1,37 (9H, s).

Compuesto intermedio B18: N'-hidroxi-6-[(3-hidroxipropil)amino]piridin-3-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de 6-[(3-hidroxipropil)amino]nicotinonitrilo (UkrOrgSynthesis BBR-037216). El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. UPLC/EM, M+(ESI): 211,1; M-(ESI): 209,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,69 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,50 (sa, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

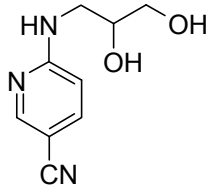
Compuesto intermedio B19: N'-hidroxi-6-[(2-hidroxipropil)amino]piridin-3-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de 6-[(2-hidroxipropil)amino]nicotinonitrilo (UkrOrgSynthesis BBV-24876482). El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. UPLC/EM, M+(ESI): 211,1; M-(ESI): 209,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,34 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,69 (t, J=5,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3H).

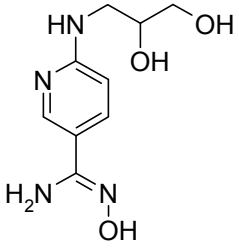
Compuesto intermedio B20: 6-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida

Etapa 1) 6-[(2,3-dihidroxipropil)amino]nicotinonitrilo



Se preparó una mezcla de 3-amino-1,2-propanediol (4,93 g; 54,1 mmol) y 6-cloronicotinonitrilo (1,50 g; 10,8 mmol) en dioxano anhidro (20 ml) y, a continuación, se agitó a TA durante horas y a 80ºC durante unas horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución semisaturada de salmuera (2 × 50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (2 × 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. Tras la purificación mediante trituración en MTBE caliente (10 ml) y filtración, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (970 mg; 46%). UPLC/EM, M+(ESI): 193,9; M-(ESI): 192,1.

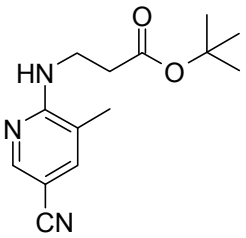
Etapa 2) 6-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método E partiendo de 6-[(2,3-dihidroxipropil)amino]nicotinonitrilo. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna SPE NH_2 (20 g, elución con EtOH). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como una espuma beis (750 mg; 70%). UPLC/EM, M+(ESI): 227,1; M-(ESI): 225,1.

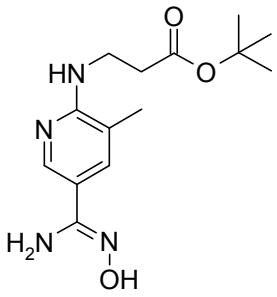
Compuesto intermedio B21: 3-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilpiridin-2-il}amino)propanoato de *terc*-butilo

Etapa 1) 3-[(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)amino]propanoato de *terc*-butilo



Se preparó una mezcla de 6-fluoro-5-metilnicotinonitrilo (Molekula 11370, 10 g, 73,4 mmol), clorhidrato del éster *terc*-butílico de beta-alanina (16 g; 88,1 mmol) y TEA (25,6 ml; 183,6 mmol) en DMSO (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se calentó a 150ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 100ºC y se añadió agua (100 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (18 g; 94%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,31 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,97 (1H, m), 3,59 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,36 (9H, s).

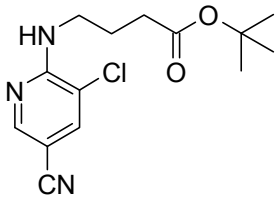
Etapa 2) 3-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilpiridin-2-il}amino)propanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 3-[(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)amino]propanoato de *terc*-butilo. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (11,2 g; cuantitativo). CL/EM, M+(ESI): 295,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,31 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,12 (1H, m), 5,63 (2H, s), 3,54 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,37 (9H, s).

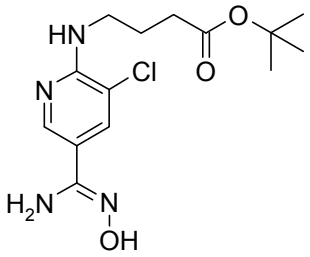
Compuesto intermedio B22: 4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo

Etapa 1) 4-[(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



Se preparó una mezcla de clorhidrato de 4-aminobutanoato de *terc*-butilo (Bachem F-3755; 8,54 g; 28,9 mmol), bicarbonato sódico (6,0 g; 72,2 mmol) y 5,6-dicloronicotinonitrilo (Bionet GC-0755; 5,0 g; 28,9 mmol) en dioxano bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se calentó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos inorgánicos y el filtrado se concentró a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, éter pet./EtOAc), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,40 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,58 (1H, t), 3,42 (2H, m), 2,21 (2H, t), 1,76 (2H, m), 1,37 (9H, s).

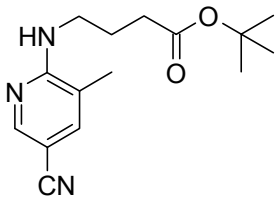
Etapa 2) 4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-cloropiridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 4-[(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (4,8 g; cuantitativo). CL/EM, M+(ESI): 329,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,47 (1H, s), 8,26 (1H, d), 7,76 (1H, d), 6,73 (1H, t), 5,76 (2H, s), 3,31-3,39 (2H, m), 2,21 (2H, t), 1,76 (2H, t), 1,37 (9H, s).

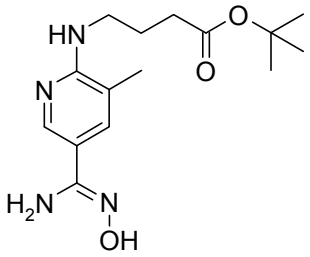
Compuesto intermedio B23: 4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilpiridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo

Etapa 1) 4-[(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



Se preparó una mezcla de 6-fluoro-5-metilnicotinonitrilo (10,0 g, 73,4 mmol), 4-aminobutanoato de *terc*-butilo (Bachem F-3755; 17,4 g; 88,1 mmol) y TEA (25,6 ml; 183,6 mmol) en DMSO (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se calentó a 150ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 100ºC y, a continuación, se añadió agua (100 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y, a continuación, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,27 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,95 (1H, m), 3,40 (2H, t), 2,23 (2H, t), 2,03 (3H, s), 1,75 (2H, m), 1,37 (9H, s).

Etapa 2) 4-({5-[amino(hidroxiimino)metil]-3-metilpiridin-2-il}amino)butanoato de *terc*-butilo



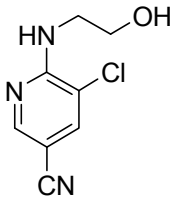
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 4-[(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (10,7 g; 91%). CL/EM, M+(ESI): 309,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,30 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,11 (1H, sa), 5,62 (2H, sa), 3,35 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,03 (3H, s), 1,76 (2H, m), 1,38 (9H, s).

Compuesto intermedio B24: 6-cloro-5-fluoro-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 6-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (Combiblocks PY-7266). El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo pálido. HPLC (método A), tR: <1,0 min. UPLC/EM, M+(ESI): 189,8. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 8,51 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H).

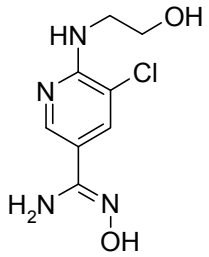
Compuesto intermedio B25: 5-cloro-N'-hidroxi-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-carboximidamida

Etapa 1) 5-cloro-6-[(2-hidroxietil)amino]nicotinonitrilo



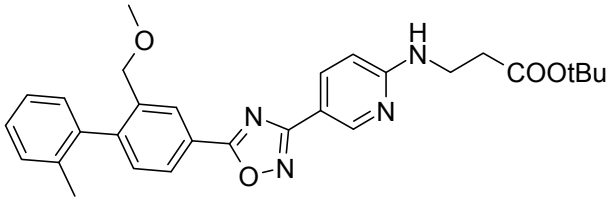
Se preparó una mezcla de 5,6-dicloro-nicotinonitrilo (Bionet GC-0755; 500 mg; 2,89 mmol) y etanolamina (0,87 ml; 14,45 mmol) en dioxano anhidro (5 ml) y se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (50 ml) y se lavó con agua (2 × 25 ml) y salmuera (25 ml). Las fases acuosas se extrajeron con MTBE (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (510 mg; 89%). HPLC (método A), tR: 1,9 min (pureza: 99,9%). UPLC/EM, M-(ESI): 196,0.

Etapa 2) 5-cloro-N'-hidroxi-6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-carboximidamida



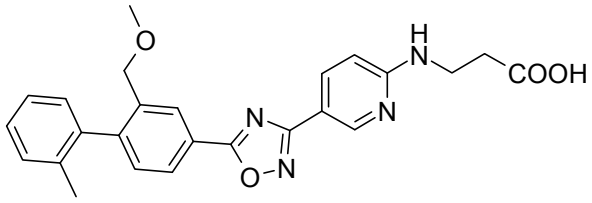
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método A partiendo de 5-cloro-6-[(2-hidroxietil)amino]nicotinonitrilo. Tras la purificación mediante precipitación con una mezcla de MTBE y EtOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (400 mg; 70%). UPLC/EM, M+(ESI): 230,9; M-(ESI): 228,8. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 8,27 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,53 (t, J=5,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,74 (t, J=5,3 Hz, 1H), 3,57-3,41 (m, 4H).

Ejemplo 1: N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



Se preparó una solución del compuesto intermedio A1 (100 mg; 0,39 mmol) en DMF anhidro (2 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadieron DIEA (0,13 ml; 0,78 mmol) y HATU (149 mg; 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 15 minutos. Se añadió una solución del compuesto intermedio B1 (100 mg; 0,36 mmol) en DMF anhidro (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 40 minutos y, a continuación, se calentó a 80ºC durante 15 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (20 ml) y se lavó con agua (2 × 10 ml) y salmuera (10 ml). Las fases acuosas se extrajeron con Et_2O (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, heptano/EtOAc) y filtración a través de una columna de SPE NH_2, se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro. HPLC (método A), tR: 4,6 min (pureza: 98,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 501,3; M-(ESI): 499,3.

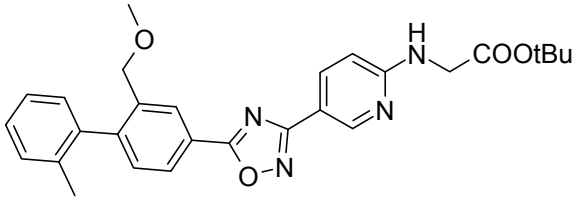
Ejemplo 2: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



Se preparó una solución de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo (58 mg; 0,12 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (1 ml) y se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (10 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et_2O y pentano, y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (53 mg; 95%). HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 97,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 445,2; M-(ESI): 443,3. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 8,30 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,64 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H).

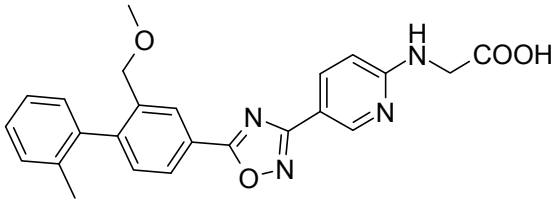
Ejemplo 3: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicina

Etapa 1) N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo



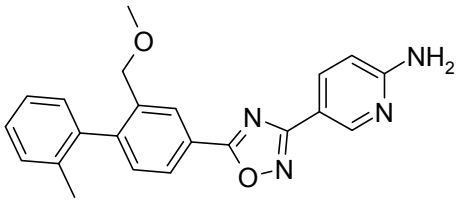
Se preparó una solución del compuesto intermedio A1 (133 mg; 0,50 mmol), compuesto intermedio B2 (154 mg; 0,60 mmol) y EDC (115 mg; 0,60 mmol) en una mezcla de THF anhidro (2 ml) y ACN anhidro (2 ml) y se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió DIEA (0,2 ml; 1,20 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 150ºC durante 30 minutos mediante irradiación con microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con DCM y se filtró a través de una columna de SPE NH_2. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/heptano) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 4,7 min (pureza: 97,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 487,2; M-(ESI): 485,3.

Etapa 2) sal clorhidrato de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicina



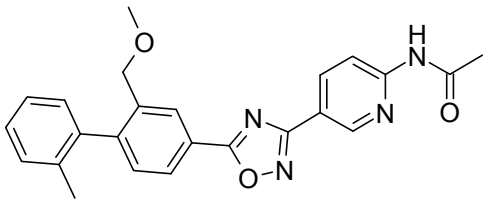
Se preparó una solución de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo (45 mg; 0,09 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (1 ml) y se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (10 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et_2O y pentano, y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (43 mg; 93%). HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 98,1%). UPLC/EM, M+(ESI): 431,2; M-(ESI): 429,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,19 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 4: sal clorhidrato de 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



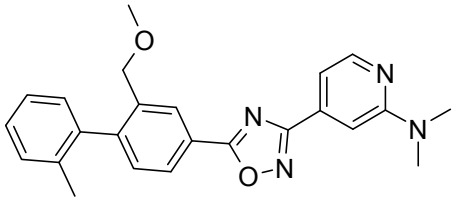
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A1 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). El compuesto de partida se purificó mediante precipitación de una mezcla de tolueno/heptano (1:1), seguido de una filtración a través de una columna SPE NH_2 (10 g, DCM como eluyente). La sal clorhidrato se obtuvo mediante cristalización a partir de EtOH tras la adición de una solución 1 M de HCl en Et_2O. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo color crema. HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 99,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 373,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,67 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=9,3, 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 5: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)acetamida



Se añadió anhídrido acético (0,08 ml; 0,81 mmol) en una solución de 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina (60 mg; 0,16 mmol) en piridina anhidro (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se agitó a TA durante 2 horas y posteriormente se extrajo con Et_2O (2 × 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con tolueno y se evaporó para eliminar las trazas de piridina. El compuesto sin procesar se recogió con Et_2O (3 ml) y se añadió una solución 1 M de HCl en Et_2O (0,5 ml). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et_2O y pentano, y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo color crema. HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 98,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 415,2; M-(ESI): 413,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10,94 (s ,1H), 9,01 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

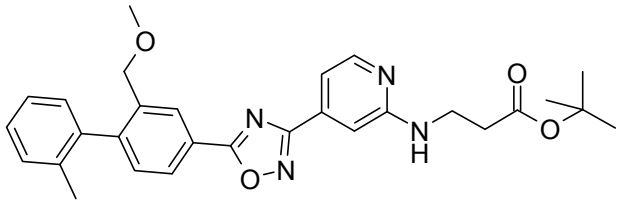
Ejemplo 6: sal clorhidrato de 4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-N,N-dimetilpiridin-2-amina



Se preparó una mezcla del compuesto intermedio A6 (480 mg; 1,75 mmol) y 2-(dimetilamino)-N'-hidroxipiridin-4-carboximidamida (315 mg; 1,75 mmol, documento WO2002079200) en tolueno anhidro (4,5 ml) y piridina anhidro (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora y, a continuación, se calentó a reflujo durante 15 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 × 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc(cHex), seguido de una filtración a través de una columna de SPE NH_2 (1 g, DCM como eluyente), permitió obtener el compuesto de partida como un aceite amarillo. Este aceite se recogió en DCM/Et_2O y se añadió una solución 1 M de HCl en Et_2O. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et_2O y pentano, y posteriormente se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo color crema. HPLC (método A), tR: 4,5 min (pureza: 97,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 401,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

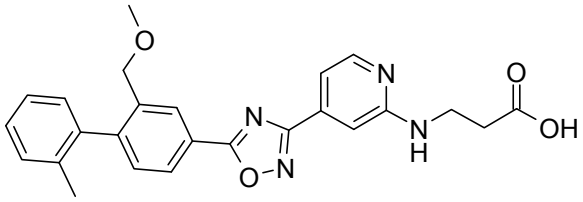
Ejemplo 7: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B3. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH), seguido por una segunda cromatografía (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 4,5 min (pureza: 98,1%). UPLC/EM, M+(ESI): 501,3; M-(ESI): 499,4. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,22 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

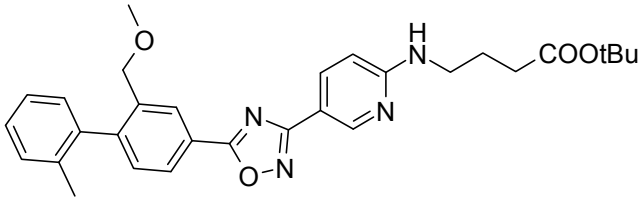
Etapa 2) sal clorhidrato de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



Se preparó una solución de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo (90 mg; 0,18 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (1 ml) y se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH) para obtener un aceite. El aceite se recogió en una solución 4 M de HCl en dioxano y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió con Et_2O para obtener un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,4 min (pureza: 98,1%). UPLC/EM, M+(ESI): 445,2; M-(ESI): 443,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,64 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

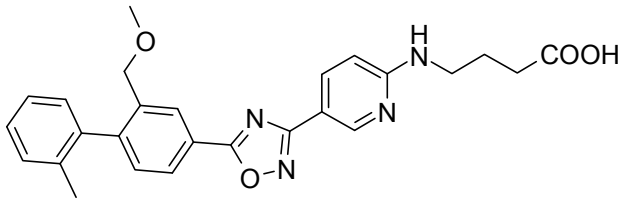
Ejemplo 8: sal clorhidrato del ácido 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoico

Etapa 1) 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



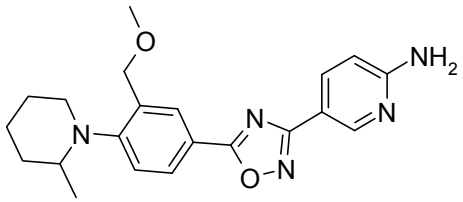
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B4. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 4,6 min (pureza: 98,4%). UPLC/EM, M+(ESI): 515,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,70 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,6 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,30 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2) sal clorhidrato del ácido 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoico



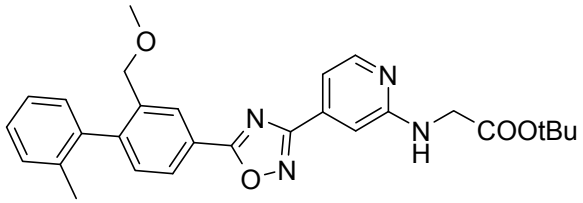
Se preparó una solución de 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo (90 mg; 0,17 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (1 ml) y se agitó a TA durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O. El precipitado se recogió mediante filtración y secó al vacío a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (60 mg; 75%). HPLC (método A), tR: 4,4 min (pureza: 99,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 459,2; M-(ESI): 457,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,30 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,44 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,38 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 9: 5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



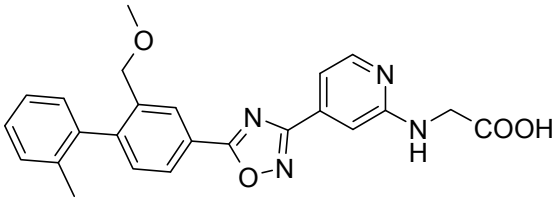
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A2 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). Tras la purificación mediante filtración a través de una columna de SPE NH_2 (2 g, DCM como eluyente), seguido por la precipitación con iPr_2O, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 2,2 min (pureza: 98,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 380,3. RMN ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,89 (dd, J=2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,18 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=8,6, 0,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,66 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 10: N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo



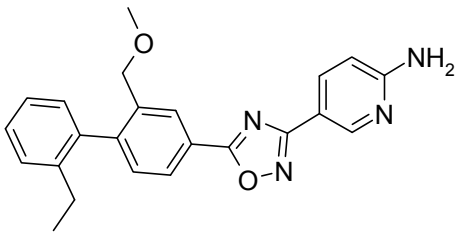
Se preparó una mezcla del compuesto intermedio A6 (155 mg; 0,56 mmol) y del compuesto intermedio B5 (150 mg; 0,56 mmol) en tolueno anhidro (2,25 ml) y piridina anhidro (0,75 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas y, a continuación, se calentó a reflujo durante 24 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 × 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH), se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón. HPLC (método A), tR: 5,2 min (pureza: 87,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 487,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,32 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J=6,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 11: sal clorhidrato de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicina



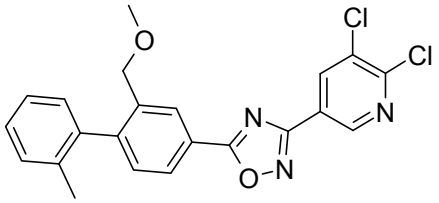
Se preparó una solución de N-(4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo (145 mg; 0,30 mmol) en una solución 4 M de HCl en dioxano (2 ml) y se agito a TA durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH) para obtener un aceite amarillo pálido. El aceite se recogió en dioxano y se añadió una solución 1 M de HCl en Et_2O. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título como un polvo verde pálido. HPLC (método A), tR: 4,3 min (pureza: 93,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 431,3; M-(ESI): 429,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,28-4,12 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 12: sal clorhidrato de 5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



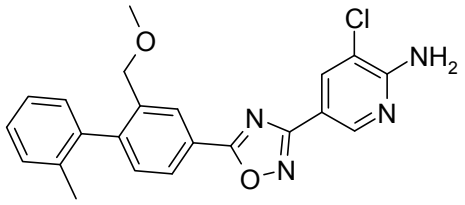
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A3 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). El compuesto de partida se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH). La sal clorhidrato se obtuvo mediante precipitación con Et_2O (5 ml) tras la adición de una solución 1 M de HCl en Et_2O (2 ml). El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,1 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 387,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,68 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,40 (dd, J=9,2, 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,46-2,21 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 13: 2,3-dicloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



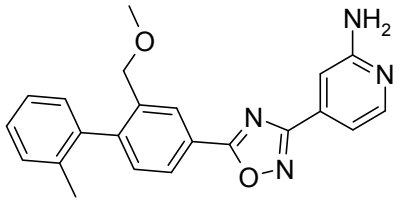
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A1 y 5,6-dicloro-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (documento WO2000015637). El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 6,7 min (pureza: 95,0%). UPLC/EM, M+(ESI): 426,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,08 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 14: 3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



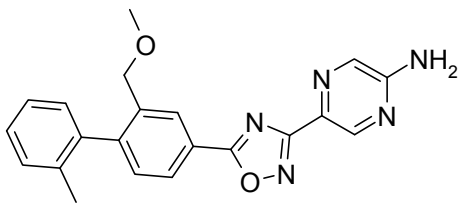
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B6. Tras la purificación mediante precipitación con tolueno, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,3 min (pureza: 99,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 407,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,64 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,21 (d, J=12,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 15: sal clorhidrato de 4-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



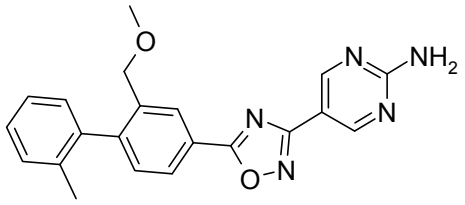
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B7. El compuesto de partida se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex). La sal clorhidrato se obtuvo mediante precipitación con Et_2O/DCM tras la adición de una solución 1 M de HCl en Et_2O. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,9 min (pureza: 98%). UPLC/EM, M+(ESI): 373,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,23 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 16: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}pirazin-2-amina



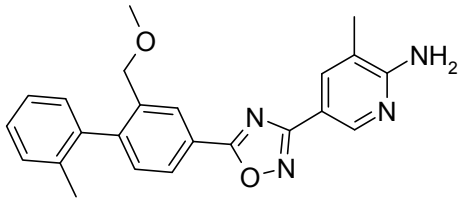
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B8. Tras la purificación mediante precipitación con Et_2O/tolueno, se obtuvo el compuesto del título como un polvo marrón. HPLC (método A), tR: 4,3 min (pureza: 99,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 374,3; M-(ESI): 372,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,66 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 17: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}pirimidin-2-amina



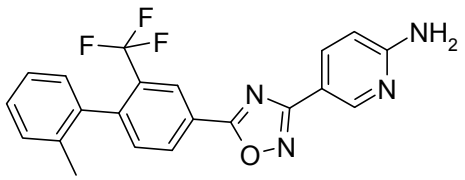
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B9. Tras la purificación mediante precipitación con DCM/MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,5 min (pureza: 98,1%). UPLC/EM, M+(ESI): 374,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,88 (s, 2H), 8,29 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 6H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 18: sal clorhidrato de 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-amina



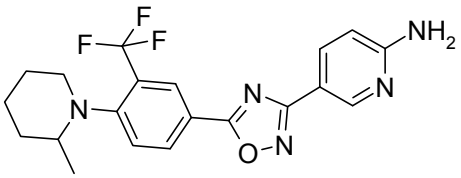
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B10. El compuesto de partida se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex). La sal clorhidrato se obtuvo mediante precipitación con Et_2O/DCM tras la adición de una solución 1 M de HCl en Et_2O. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,0 min (pureza: 99,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 387,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,59 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,15 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 19: 5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



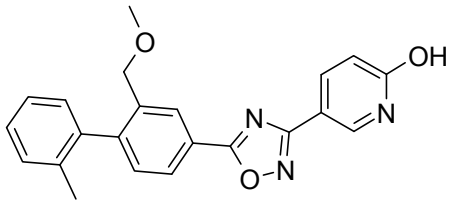
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A4 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,1 min (pureza: 99,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 397,2; M-(ESI): 395,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,67 (dd, J=2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,60 (dd, J=8,7, 0,7 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 20: 5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



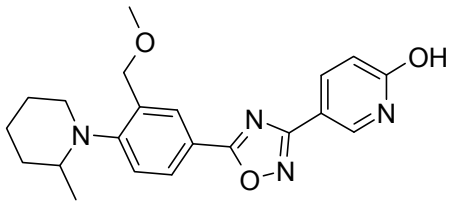
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A5 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,5 min (pureza: 99,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 404,3; M-(ESI): 402,4. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,64 (dd, J=2,4, 0,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,58 (dd, J=8,7, 0,6 Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,70-1,22 (m, 4H), 0,77 (d, J=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 21: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-ol



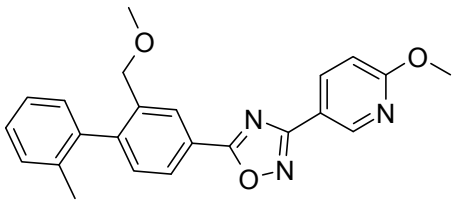
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B11. Tras la purificación mediante precipitación a partir de MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo rosa pálido. HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 99,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 374,2; M-(ESI): 372,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12,18 (s, 1H), 8,28 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 22: 5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-ol



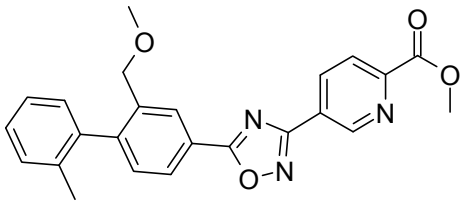
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A2 y B11. Tras la purificación mediante precipitación a partir de MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo naranja. HPLC (método A), tR: 2,4 min (pureza: 98,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 381,4; M-(ESI): 379,4. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO) δ 12,15 (s, 1H), 8,14 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 4H), 1,51-1,32 (m, 2H), 0,85 (d, J=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 23: 2-metoxi-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



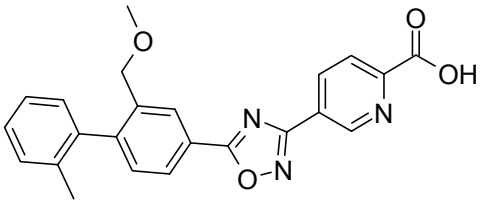
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A1 y N'-hidroxi-6-metoxipiridin-3-carboximidamida (UkrOrgSynthesis BBV-066226). Tras la purificación mediante precipitación con MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,8 min (pureza: 99,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 388,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J=8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, J=7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 24: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-carboxilato de metilo



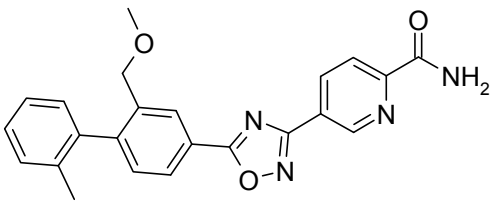
A una solución del compuesto intermedio A1 (1,00 g; 3,9 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,50 ml; 5,9 mmol) y DMF (0,006 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y, a continuación, se vertió en una solución del compuesto intermedio B12 (0,76 mg; 3,9 mmol) en tolueno (15 ml) y piridina (5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora y, a continuación, se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con una solución acuosa 1 M de HCl (3×). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó a presión reducida. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como una espuma pegajosa. HPLC (método A), tR: 5,0 min (pureza: 93,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 416,3. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,13 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 25: sal clorhidrato del acido 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-carboxílico



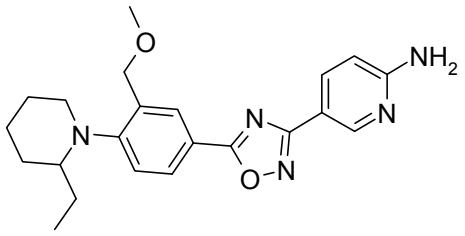
Se añadió una solución acuosa 5 N de NaOH (0,77 ml; 3,9 mmol) en una solución de 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-carboxilato de metilo (400 mg; 0,96 mmol) en MeOH (6 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (3×). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió con Et_2O y se añadió un exceso de una solución 1 N de HCl en Et_2O. El precipitado se recogió mediante filtración y secó al vacío a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (370 mg; 88%). HPLC (método A), tR: 5,0 min (pureza: 94,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 402,4. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9,38 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,66 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,23 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 26: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-carboxamida



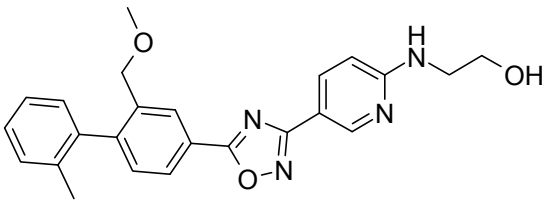
A una solución de clorhidrato del ácido 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-carboxílico (100 mg; 0,23 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,058 ml, 0,69 mmol) y DMF (1 gota). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con THF anhidro (2 ml) y se añadió una solución 0,5 N de amoníaco en dioxano (4,5 ml; 2,25 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con Et_2O. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et_2O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un polvo beis (88 mg; 96%). HPLC (método A), tR: 4,7 min (pureza: 95,4%). UPLC/EM, M+(ESI): 401,2. RMN ^{1}H (CD_3OD, 300 MHz) δ 9,41 (dd, J=2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,71 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J=8,2, 0,9 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 27: 5-{5-[4-(2-etilpiperidin-1-il)-3-(metoximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



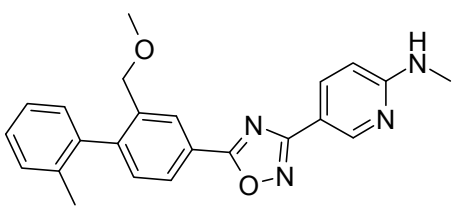
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A7 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 2,6 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 394,4. Análisis elemental: [$C_{22}H_{27}N_5O_2$-0,125EtOAc] calculado: C 66,81%; H 6,98%; N 17,31%; encontrado: C 66,75%, H 6,94%, N 17,04%.

Ejemplo 28: 2-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]etanol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B13. Tras la purificación mediante cristalización a partir de EtOH caliente, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,7 min (pureza: 98,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 417,1; M-(ESI): 415,2. Análisis elemental: [$C_{24}H_{24}N_4O_3$-0,1C_2H_6O-0,1H_20] calculado: C 68,73%; H 5,91%; N 13,25%; encontrado: C 68,68%, H 5,93%, N 13,24%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,70 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,76 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

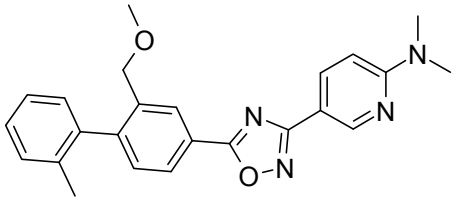
Ejemplo 29: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-N-metilpiridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B14. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/heptano), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,9 min (pureza: 99,9%). UPLC/EM, M+(ESI):

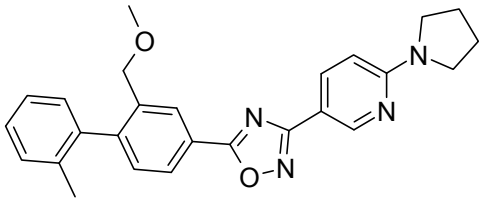
387,1. Análisis elemental: [$C_{23}H_{22}N_4O_2$-0,2H_2O] calculado: C 70,82%; H 5,79%; N 14,36%; encontrado: C 70,84%, H 5,70%, N 14,34%.

Ejemplo 30: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-N,N-dimetilpiridin-2-amina



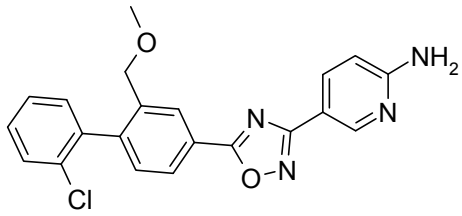
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A1 y 6-(dimetilamino)-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (UkrOrgSynthesis, BBV-073023). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex) seguido de una cristalización a partir de una mezcla caliente de MTBE y heptano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,0 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 401,1. Análisis elemental: [$C_{24}H_{24}N_4O_2$-0,1H_2O] calculado: C 71,66%; H 6,06%; N 13,93%; encontrado: C 71,66%, H 6,06%, N 13,91%.

Ejemplo 31: 5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-pirrolidin-1-ilpiridina



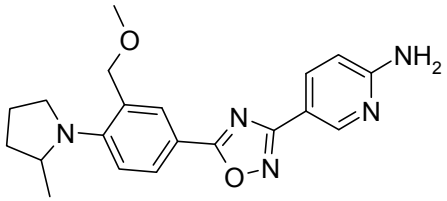
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A1 y N'-hidroxi-6-pirrolidin-1-ilpiridina-3-carboximidamida (UkrOrgSynthesis, BBV-073346). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex) seguido de una cristalización a partir de una mezcla caliente de MTBE y heptano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,1 min (pureza: 99%). UPLC/EM, M+(ESI): 417,1; M-(ESI): 415,2. Análisis elemental: [$C_{26}H_{26}N_4O_2$-0,2H_2O] calculado: C 72,60%; H 6,19%; N 13,03%; encontrado: C 72,68%, H 6,45%, N 13,05%.

Ejemplo 32: 5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



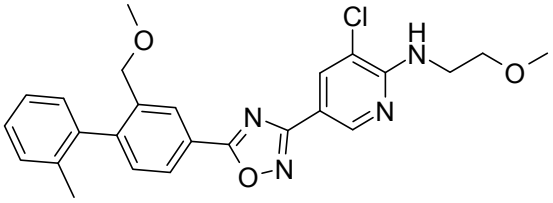
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A8 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). Tras la purificación mediante cristalización a partir de EtOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color crema. HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 393,0. Análisis elemental: [$C_{21}H_{17}N_4O_2Cl$] calculado: C 64,21%, H 4,36%, N 14,26%, Cl 9,02%; encontrado: C 64,11%, H 4,40%, N 14,23%, Cl 8,82%.

Ejemplo 33: 5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



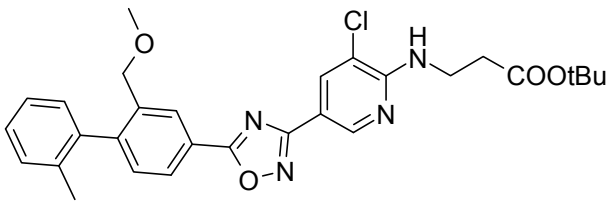
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A9 y 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc) seguido de cristalización a partir de MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido. HPLC (método A), tR: 2,8 min (pureza: 97,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 366,1. Análisis elemental: [$C_{20}H_{23}N_5O_2$] calculado: C 65,74%; H 6,34%; N 19,16%; encontrado: C 65,41%, H 6,29%, N 19,08%.

Ejemplo 34: 3-cloro-N-(2-metoxietil)-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



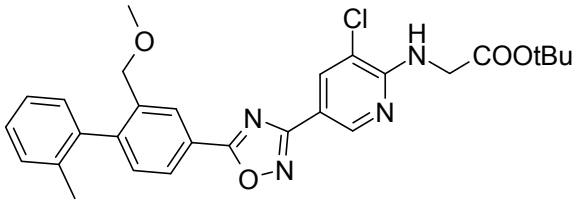
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B15. Tras la purificación mediante cristalización a partir de MTBE, se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido (397 mg; 71%). HPLC (método A), tR: 5,8 min (pureza: 99,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 465,0. Análisis elemental: [$C_{25}H_{25}N_4O_3Cl$-0,4 H_2O] calculado: C 63,60%, H 5,51%, N 11,87%, Cl 7,51%; encontrado: C 63,68%, H 5,39%, N 11,65%, Cl 7,42%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,70 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,53 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 35: N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



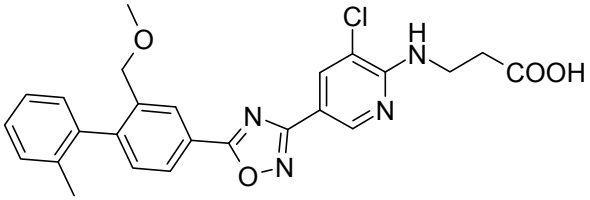
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (454 mg; 71%). HPLC (método A), tR: 6,6 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 535,1; M-(ESI): 533,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,21 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,57 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 36: N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicinato de *terc*-butilo



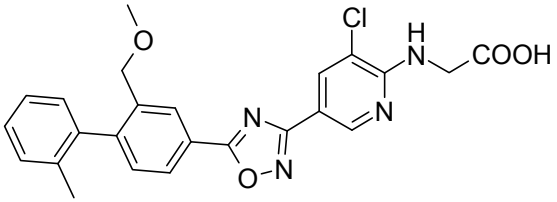
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B17. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (504 mg; 81%). HPLC (método A), tR: 6,5 min (pureza: 99,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 521,0; M-(ESI): 519,2.

Ejemplo 37: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



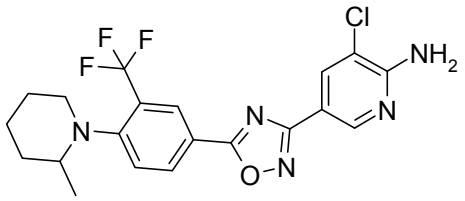
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del ejemplo 35. Tras la purificación mediante cristalización a partir de una mezcla de ACN y agua, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (885 mg; 81%). HPLC (método A), tR: 5,1 min (pureza: 99,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 479,2; M-(ESI): 477,2. Análisis elemental: [$C_{25}H_{23}N_4O_4Cl$-HCl] calculado: C 58,26%, H 4,69%, N 10,87%, Cl 13,76%; encontrado: C 58,02%, H 4,81%, N 10,94%, Cl 13,57%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,23 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,60 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 38: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)glicina



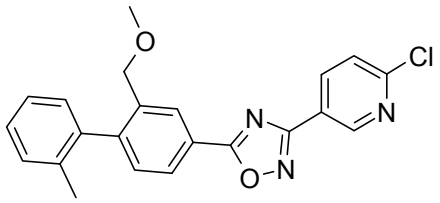
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo del ejemplo 36. Tras la purificación mediante cristalización a partir de EtOAc, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,2 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 465,2; M-(ESI): 463,2. Análisis elemental: [$C_{24}H_{21}N_4O_4Cl$-HCl] calculado: C 57,50%, H 4,42%, N 11,17%, Cl 14,14%; encontrado: C 57,32%, H 4,35%, N 11,09%, Cl 13,74%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,68 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (sa, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,10 (sa, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 39: 3-cloro-5-{5-[4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



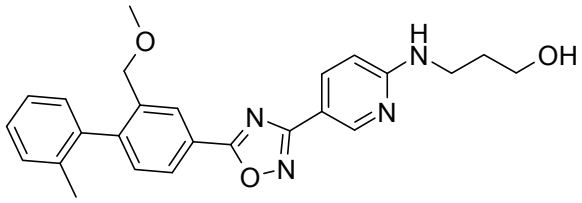
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A5 y B6. Tras la purificación mediante cristalización a partir de EtOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido. HPLC (método A), tR: 5,8 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 421,0. Análisis elemental: [$C_{20}H_{19}N_5OClF_3$-0,5H_2O] calculado: C 53,76%, H 4,51%, N 15,67%, Cl 7,93%; encontrado: C 53,64%, H 4,25%, N 15,63%, Cl 7,93%.

Ejemplo 40: 2-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



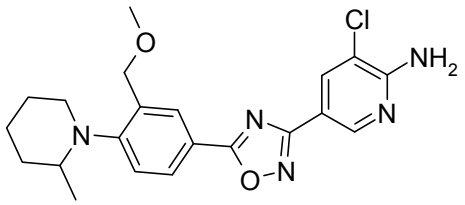
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo el compuesto intermedio A1 y 6-cloro-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2005, 5215-5223). Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (661 mg; 70%). HPLC (método A), tR: 5,8 min (pureza: 99%). UPLC/EM, M+(ESI): 392,2.

Ejemplo 41: 3-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]propan-1-ol



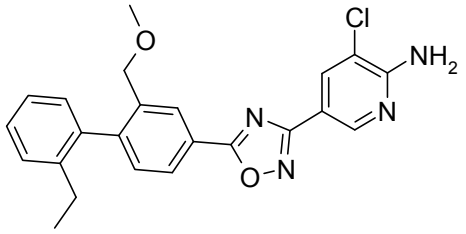
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B18. Tras la purificación mediante filtración a través de una columna de SPE NH_2 (2 g) usando DCM como eluyente, seguido por la cristalización a partir de MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 431,1; M-(ESI): 429,3. Análisis elemental: [$C_{25}H_{26}N_4O_3$-0,15H_2O] calculado: C 69,31%; H 6,12%; N 12,93%; encontrado: C 69,28%, H 5,96%, N 12,94%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,70 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,52 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,71 (m, 2H).

Ejemplo 42: 3-cloro-5-{5-[3-(metoximetil)-4-(2-metilpiperidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



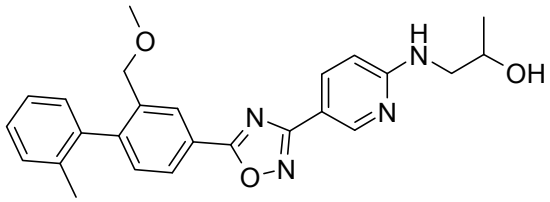
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A2 y B6. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,0 min (pureza: 98,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 414,0. Análisis elemental: [$C_{21}H_{24}N_5O_2Cl$] calculado: C 60,94%, H 5,84%, N 16,92%, Cl 8,57%; encontrado: C 61,05%, H 5,97%, N 16,51%, Cl 8,35%.

Ejemplo 43: 3-cloro-5-{5-[2'-etil-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



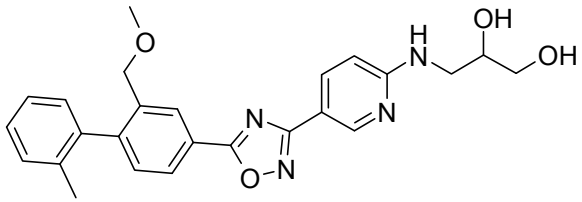
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A3 y B6. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex) seguido de cristalización a partir de MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (454 mg; 90%). HPLC (método A), tR: 5,2 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 421,0. Análisis elemental: [$C_{23}H_{21}N_4O_2Cl$-0,2H_2O] calculado: C 65,08%, H 5,08%, N 13,20%, Cl 8,35%; encontrado: C 64,97%, H 4,92%, N 13,20%, Cl 8,43%.

Ejemplo 44: 1-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]propan-2-ol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B19. Tras la purificación mediante filtración a través de una columna de SPE NH_2 (2 g) usando DCM como eluyente, seguido por la cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 431,2; M-(ESI): 429,3. Análisis elemental: [$C_{25}H_{26}N_4O_3$] calculado: C 69,75%; H 6,09%; N 13,01%; encontrado: C 69,68%, H 6,06%, N 13,10%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,69 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,2 Hz, 3H).

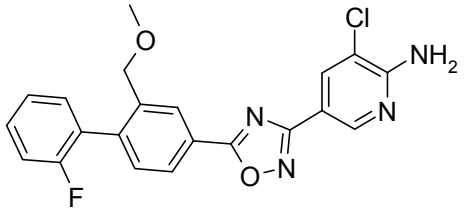
Ejemplo 45: sal clorhidrato de 3-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]propano-1,2-diol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B20. El compuesto sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, DCM/MeOH) para obtener un sólido pegajoso. El sólido se recogió con ACN y se añadió un exceso de una solución 1 N de HCl en Et_2O. La solución se concentró hasta la precipitación. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con ACN, Et_2O y pentano y, a continuación, se secó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,6 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 447,2; M-(ESI): 445,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6 + 3 gotas de CD_3OD, 300 MHz) δ 8,56 (sa, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,16 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz,

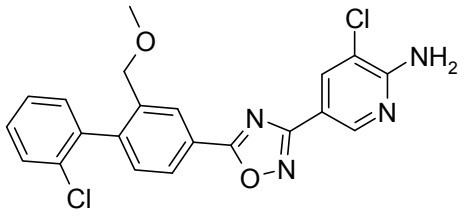
1H), 7,36-7,22 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,9 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,9 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,59 (dd, J=13,9, 3,5 Hz, 1H), 3,50-3,36 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 46: 3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A10 y B6. Tras la purificación mediante filtración a través de una columna de SPE NH_2 (2 g) usando DCM como eluyente, seguido por la cristalización a partir de EtOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,6 min (pureza: 99,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 411,1.

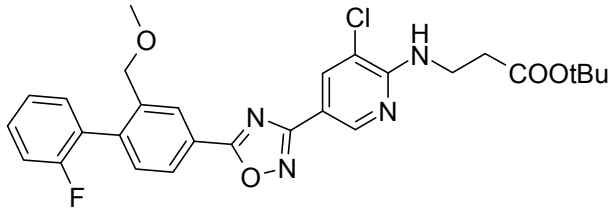
Ejemplo 47: 3-cloro-5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A8 y B6. Tras la purificación mediante cristalización a partir de EtOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo beis pálido. HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 426,9. Punto de fusión: 182-184ºC. Análisis elemental: [$C_{21}H_{16}N_4O_2Cl_2$] calculado: C 59,03%, H 3,77%, N 13,11%, Cl 16,59%; encontrado: C 58,74%, H 3,73%, N 13,05%, Cl 16,33%.

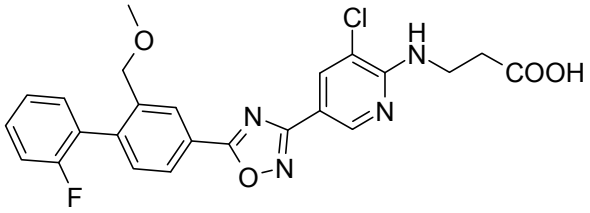
Ejemplo 48: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



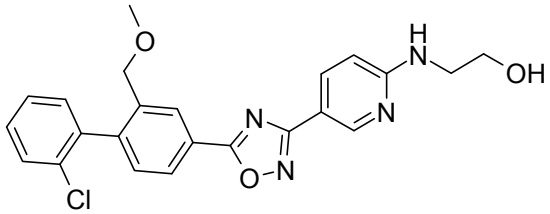
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A10 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (477 mg; 74%). HPLC (método A), tR: 6,3 min (pureza: 99,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 539,0.

Etapa 2) sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,9 min (pureza: 97,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 483,0; M-(ESI): 481,1. Análisis elemental: [$C_{24}H_{20}N_4O_4ClF$-HCl] calculado: C 55,50%, H 4,08%, N 10,79%, Cl 13,65%; encontrado: C 55,10%, H 4,12%, N 10,90%, Cl 13,35%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,60 (t, J=7,2 Hz, 2H).

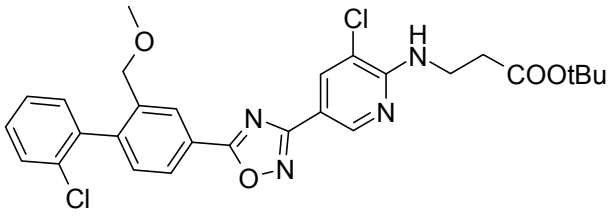
Ejemplo 49: 2-[(5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]etanol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A8 y B13. Tras la purificación mediante cristalización a partir de EtOH, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,1 min (pureza: 98%). UPLC/EM, M+(ESI): 437,0; M-(ESI): 435,1. Análisis elemental: [$C_{23}H_{21}N_4O_3Cl$-0.3H_2O] calculado: C 62,46%, H 4,92%, N 12,67%, Cl 8,02%; encontrado: C 62,42%, H 4,74%, N 12,65%, Cl 8,01%.

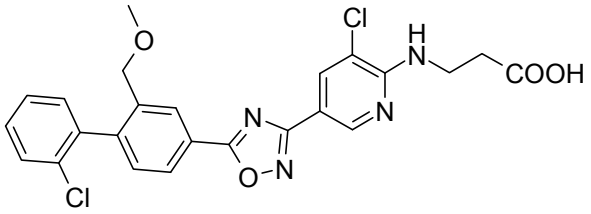
Ejemplo 50: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-cloro-5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



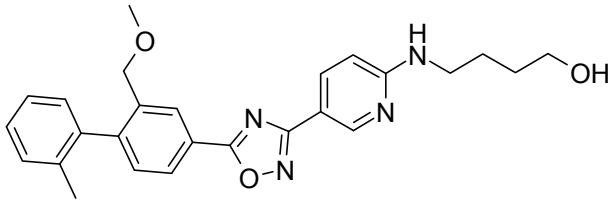
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A8 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (478 mg; 72%). HPLC (método A), tR: 6,5 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 555,0; M-(ESI): 553,1.

Etapa 2) sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



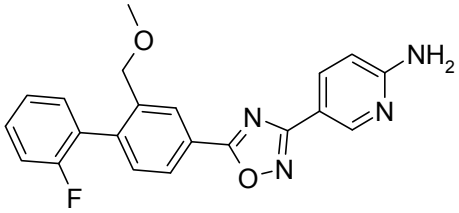
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-cloro-5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,1 min (pureza: 98,0%). UPLC/EM, M+(ESI): 498,9; M-(ESI): 497,0. Análisis elemental: [$C_{24}H_{20}N_4O_4Cl_2$-HCl] calculado: C 53,80%, H 3,95%, N 10,46%, Cl 19,85%; encontrado: C 53,59%, H 3,93%, N 10,53%, Cl 19,44%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=8.1, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,30 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,60 (t, J=7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 51: sal clorhidrato de 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butan-1-ol



Se preparó una solución del ejemplo 40 (150,00 mg; 0,38 mmol) y 4-amino-1-butanol (0,18 ml; 1,91 mmol) en DMSO (1,00 ml) y se calentó a 180ºC durante 1 hora en condiciones de irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de MTBE (40 ml), EtOAc (20 ml) y MeOH (5 ml) y, a continuación, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). Las fases acuosas se extrajeron con una mezcla de MTBE (40 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex) para obtener un aceite incoloro. Este aceite se recogió con un exceso de una solución 1 N de HCl en Et_2O. Tras la evaporación, el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca. HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 98,0%). UPLC/EM, M+(ESI): 445,2; M-(ESI): 443,3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,55 (sa, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,16 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 4,22 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

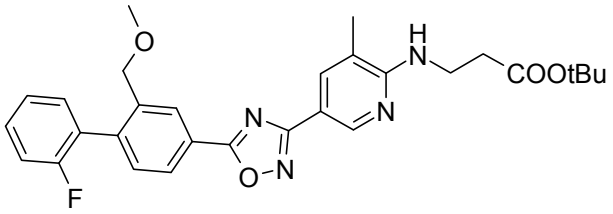
Ejemplo 52: 5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo del compuesto intermedio A10 y de 6-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboximidamida (J. Med. Chem., 2007, 3442-3456). Tras la purificación mediante cristalización a partir de MTBE, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 3,6 min (pureza: 97,4%). UPLC/EM, M+(ESI): 377,0.

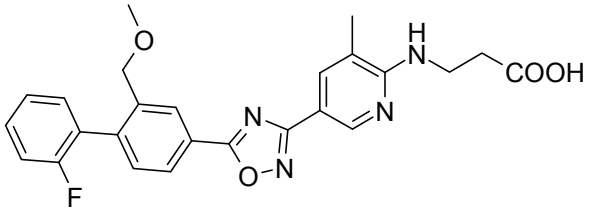
Ejemplo 53: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A10 y B21. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,5 min (pureza: 99,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 519,0.

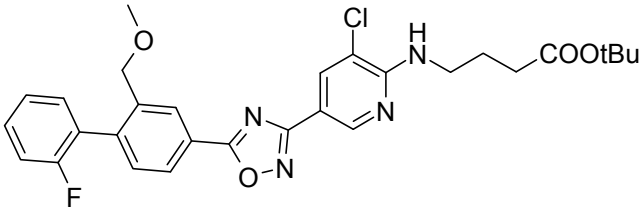
Etapa 2) sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (230 mg; 81%). HPLC (método A), tR: 3,7 min (pureza: 99,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 463,0; M-(ESI): 461,1. Análisis elemental: [$C_{25}H_{23}N_4O_4F$-HCl-0,2H_2O] calculado: C 59,75%, H 4,89%, N 11,15%, Cl 7,05%; encontrado: C 59,76%, H 5,11%, N 11,20%, Cl 7,17%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,48 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,73 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,70 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

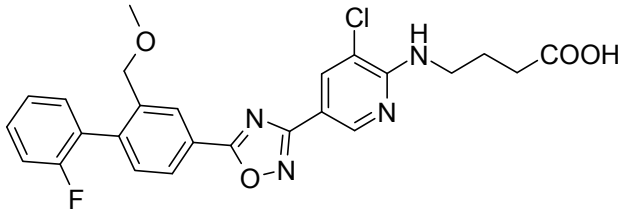
Ejemplo 54: sal clorhidrato del ácido 4-[(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoico

Etapa 1) 4-[(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A10 y B22. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (449 mg; 81%). HPLC (método A), tR: 6,3 min (pureza: 98,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 553,0; M-(ESI): 551,1.

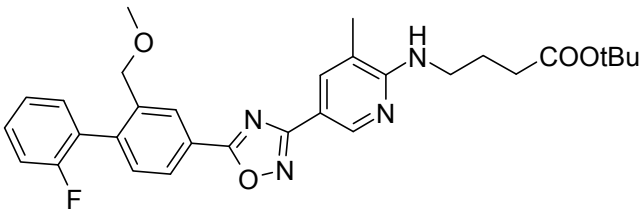
Etapa 2) sal clorhidrato del ácido 4-[(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de 4-[(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 99,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 497,0; M-(ESI): 495,0. Análisis elemental: [$C_{25}H_{22}N_4O_4ClF$-HCl] calculado: C 56,30%, H 4,35%, N 10,50%, Cl 13,29%; encontrado: C 56,23%, H 4,34%, N 10,47%, Cl 13,25%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,69 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45-7,31 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,83 (m, 2H).

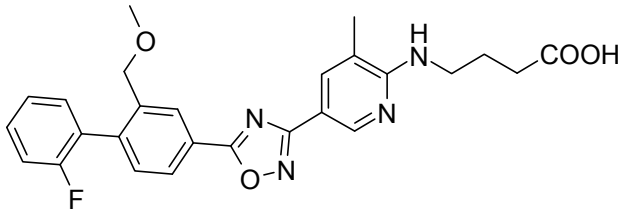
Ejemplo 55: sal clorhidrato del ácido 4-[(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoico

Etapa 1) 4-[(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A10 y B23. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 4,6 min (pureza: 99,4%). UPLC/EM, M+(ESI): 533,0.

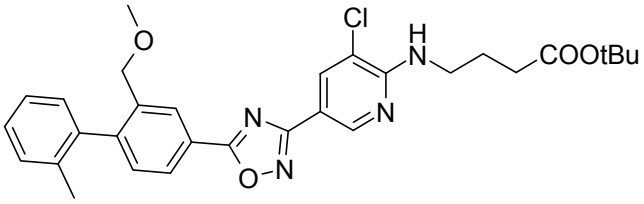
Etapa 2) sal clorhidrato del ácido 4-[(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de 4-[(5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (297 mg; 77%). HPLC (método A), tR: 3,8 min (pureza: 98,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 477,0; M-(ESI): 475,1. Análisis elemental: [$C_{26}H_{25}N_4O_4F$-HCl] calculado: C 60,88%, H 5,11%, N 10,92%, Cl 6,91%; encontrado: C 60,95%, H 5,22%, N 10,91%, Cl 6,97%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,40 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,89 (m, 2H).

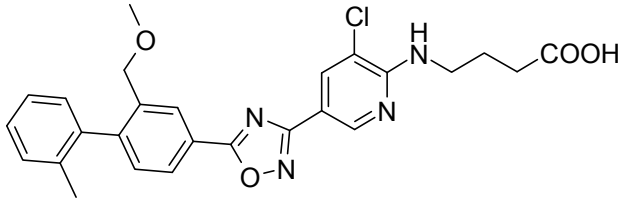
Ejemplo 56: sal clorhidrato del ácido 4-[(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoico

Etapa 1) 4-[(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B22. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (434 mg; 79%). HPLC (método A), tR: 6,6 min (pureza: 99,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 549,0.

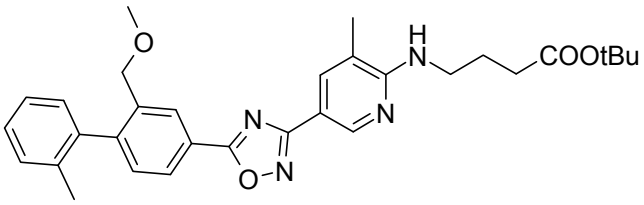
Etapa 2) sal clorhidrato del ácido 4-[(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de 4-[(3-cloro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (274 mg; 70%). HPLC (método A), tR: 5,1 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 493,0; M-(ESI): 491,1. Análisis elemental: [$C_{26}H_{25}N_4O_4Cl$-HCl-0,4H_2O] calculado: C 58,19%, H 5,03%, N 10,44%, Cl 13,21%; encontrado: C 58,56%, H 4,96%, N 10,04%, Cl 13,29%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,69 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 4H), 7,14 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,83 (m, 2H).

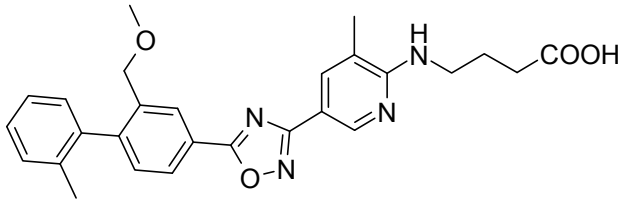
Ejemplo 57: sal clorhidrato del ácido 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoico

Etapa 1) 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B23. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (471 mg; 74%). HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 99,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 529,1.

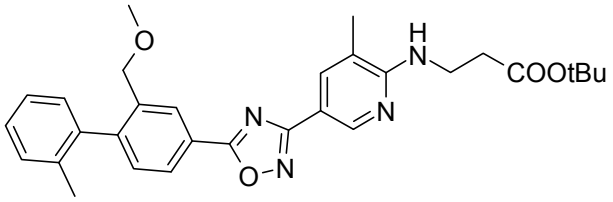
Etapa 2) sal clorhidrato del ácido 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de 4-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]butanoato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de una mezcla de ACN y agua, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,0 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 473,1; M-(ESI): 471,2. Análisis elemental: [$C_{27}H_{28}N_4O_4$-HCl-0,3H_2O] calculado: C 63,04%, H 5,80%, N 10,89%, Cl 6,89%; encontrado: C 63,26%, H 5,73%, N 10,51%, Cl 6,66%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,39 (t, J=7,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,88 (m, 2H).

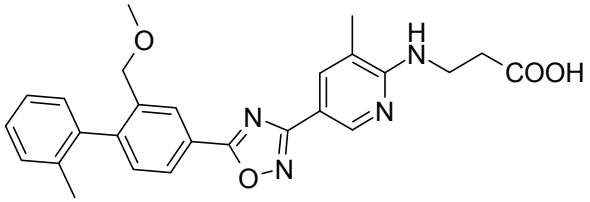
Ejemplo 58: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B21. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 99,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 515,0.

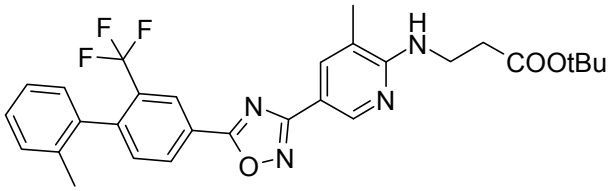
Etapa 2) sal clorhidrato de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)amino]-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (341 mg; 89%). HPLC (método A), tR: 3,9 min (pureza: 98,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 459,2; M-(ESI): 457,2. Análisis elemental: [$C_{26}H_{26}N_4O_4$-HCl-0,5H_2O] calculado: C 61,96%, H 5,60%, N 11,12%, Cl 7,03%; encontrado: C 61,95%, H 5,47%, N 11,22%, Cl 7,12%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,47 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 3H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,74 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

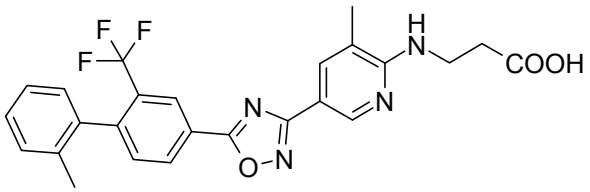
Ejemplo 59: sal clorhidrato de N-(3-metil-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-metil-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



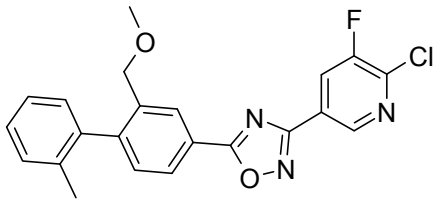
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A4 y B21. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (436 mg; 67%). HPLC (método A), tR: 5,0 min (pureza: 99,3%). UPLC/EM, M+(ESI): 539,3; M-(ESI): 537,2.

Etapa 2) sal clorhidrato de N-(3-metil-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-metil-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,2 min (pureza: 99,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 483,0; M-(ESI): 481,1. Análisis elemental: [$C_{25}H_{21}N_4O_3F_3$-HCl] calculado: C 57,87%, H 4,27%, N 10,80%, Cl 6,83%; encontrado: C 57,54%, H 4,33%, N 10,41%, Cl 6,70%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,50 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,73 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,69 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

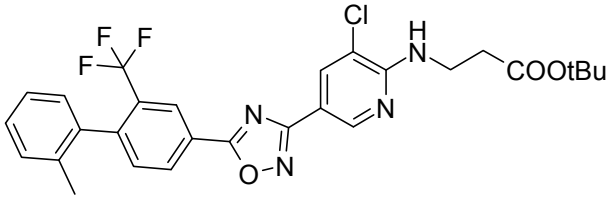
Ejemplo 60: 2-cloro-3-fluoro-5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A1 y B24. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/heptano), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 5,5 min (pureza: 97,1%). UPLC/EM, M+(ESI): 410,0.

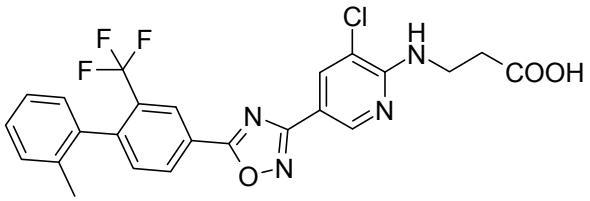
Ejemplo 61: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



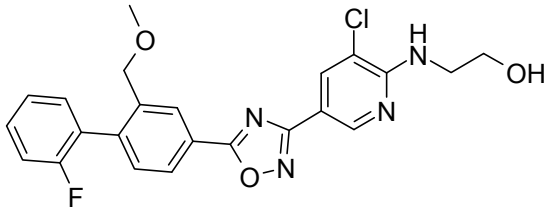
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A4 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (468 mg; 70%). HPLC (método A), tR: 6,8 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 559,0.

Etapa 2) sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-cloro-5-{5-[2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,5 min (pureza: 99,2%). UPLC/EM, M+(ESI): 502,9; M-(ESI): 501,1. Análisis elemental: [$C_{24}H_{18}N_4O_3ClF_3$-HCl-0,6H_2O] calculado: C 52,40%, H 3,70%, N 10,18%, Cl 12,89%; encontrado: C 52,48%, H 3,68%, N 9,68%, Cl 12,59%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H).

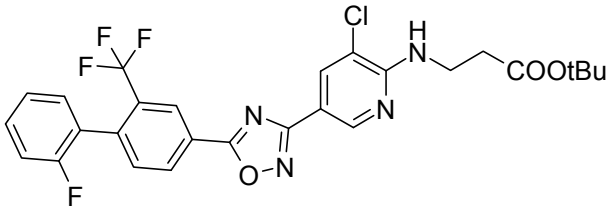
Ejemplo 62: 2-[(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]etanol



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A10 y B25. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color crema. HPLC (método A), tR: 4,6 min (pureza: 99,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 454,9; M-(ESI): 453,0. Análisis elemental: [$C_{23}H_{20}N_4O_3ClF$-0,2H_2O] calculado: C 60,25%, H 4,48%, N 12,22%, Cl 7,73%; encontrado: C 60,19%, H 4,43%, N 11,92%, Cl 7,76%.

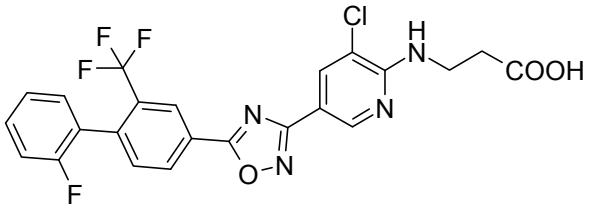
Ejemplo 63: N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A11 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 6,6 min (pureza: 99,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 563,0; M-(ESI): 561,1.

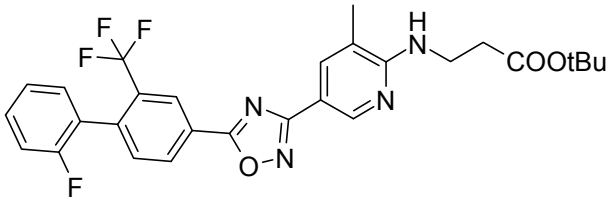
Etapa 2) N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-cloro-5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (327 mg; 75%). HPLC (método A), tR: 5,2 min (pureza: 99,6%). UPLC/EM, M+(ESI): 506,9; M-(ESI): 505,0. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,2 Hz, 2H).

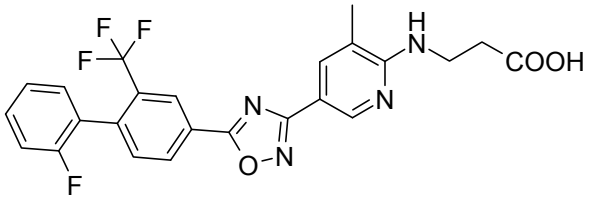
Ejemplo 64: sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A11 y B21. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC (método A), tR: 4,8 min (pureza: 94,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 543,1; M-(ESI): 541,1.

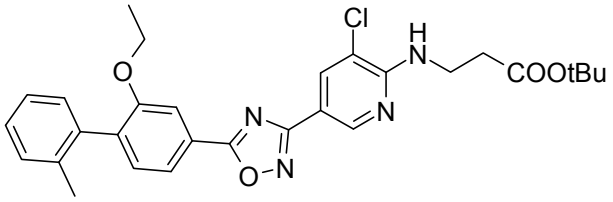
Etapa 2) sal clorhidrato de N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(5-{5-[2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (282 mg; 74%). HPLC (método A), tR: 4,0 min (pureza: 99,5%). UPLC/EM, M+(ESI): 486,9; M-(ESI): 485,0. Análisis elemental: [$C_{24}H_{18}N_4O_3F_4$-HCl] calculado: C 55,13%, H 3,66%, N 10,71%, Cl 6,78%; encontrado: C 54,70%, H 3,70%, N 10,75%, Cl 6,75%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,54-8,47 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 3,75 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,71 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

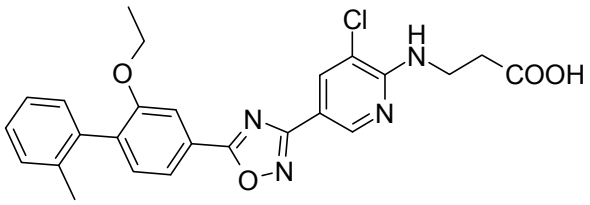
Ejemplo 65: sal clorhidrato de N-{3-cloro-5-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-{3-cloro-5-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A12 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (500 mg; 78%). HPLC (método A), tR: 6,8 min (pureza: 99,7%). UPLC/EM, M+(ESI): 535,0; M-(ESI): 533,2.

Etapa 2) sal clorhidrato de N-{3-cloro-5-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-{3-cloro-5-[5-(2-etoxi-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)amino]-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (370 mg; 77%). HPLC (método A), tR: 5,4 min (pureza: 99,4%). UPLC/EM, M+(ESI): 479,0; M-(ESI): 477,1. Análisis elemental: [$C_{25}H_{23}N_4O_4Cl$-HCl-0,2H_2O] calculado: C 57,86%, H 4,74%, N 10,80%, Cl 13,66%; encontrado: C 57,75%, H 4,79%, N 10,95%, Cl 13,45%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11,36 (sa, 2H), 8,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 4H), 7,15 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,16 (c, J=6,9 Hz, 2H), 3,67 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,60 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,23 (t, J=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 66: ácido 2-(metil((4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acético

Etapa 1) N'-hidroxi-2-(hidroximetil)isonicotinimidamida

Se calentó a 75ºC durante 18 horas una solución de 2-(hidroximetil)isonicotinonitrilo (ChemPacific; 0,496 g; 3,7 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50% (1,2 ml) en etanol (4,8 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se separó entre DCM y agua. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, J = 5,2 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,52 (1 H, dd, J = 5,2, 1,7 Hz), 5,99 (2 H, sa), 5,45 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,60 (2 H, d, J = 5.8 Hz).

Etapa 2) (4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

A una solución de N'-hidroxi-2-(hidroximetil)isonicotinimidamida (0,100 g; 0,30 mmol) y el compuesto intermedio A5 (0,121 mg; 0,42 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió EDC (0,060 g; 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150ºC en el microondas durante 30 minutos. Este proceso se repitió dos veces y se combinó para su desarrollo. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el producto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,76 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,51 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,34 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,55 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,90 (2 H, d, *J* = 5,2 Hz), 3,62 (1 H, t, *J* = 5,2 Hz), 3,14-3,03 (2 H, m), 2,59 (1 H, td, *J* = 11,0, 3,1 Hz), 1,84-1,41 (6 H, m), 0,86 (3 H, d, *J* = 6,2 Hz). CL/EM: 419 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 4,56 min (pureza: 99,4 %)

Etapa 3) 3-(2-(clorometil)piridin-4-il)-5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol

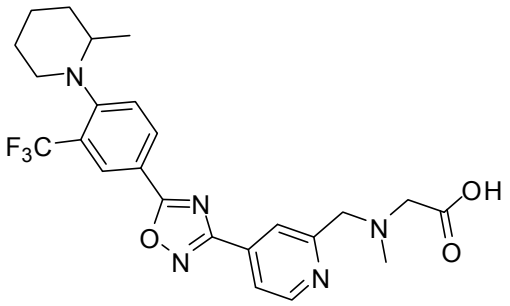
A una solución de (4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol (0,125 g; 0,30 mmol) y DIEA (0,10 ml; 0,60 mmol) en DCM (2,5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,026 ml; 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de

reacción y la mezcla se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el producto del título (0,129 g, 98%) . RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,77 (1 H, dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz), 8,51 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,34 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz), 8,23 (1 H, s), 7,99 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz), 7,56 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,78 (2 H, s), 3,12-3,03 (2 H, m), 2,59 (1 H, td, *J* = 11,0, 3,1 Hz), 1,86-1,62 (4 H, m), 1,53-1,38 (2 H, m), 0,86 (3 H, d, *J* = 6,2 Hz).

Etapa 4) 2-(metil((4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)-acetato de *terc*-butilo

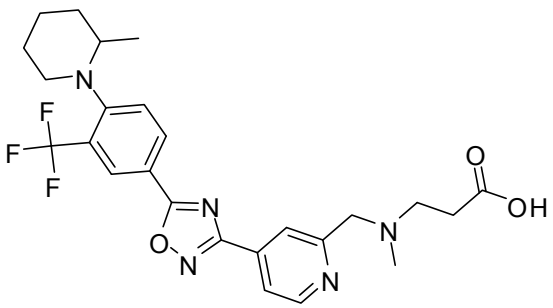
Se calentó a 70ºC durante 96 horas una solución de 3-(2-(clorometil)piridin-4-il)-5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol (0,065 g; 0,15 mmol), clorhidrato del éster *t*-butílico de sarcosina (0,031 g; 0,17 mmol) y K_2CO_3 (0,046 g; 0,34 mmol) en dioxano (2 ml). Se añadieron DCM y agua a la mezcla de reacción. La mezcla se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con DCM/MeOH (100% de DCM a 10% de MeOH/DCM) para obtener el producto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,75 (1 H, dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz), 8,51 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,34 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz), 8,21 (1 H, s), 7,91 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz), 7,55 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,98 (2 H, s), 3,34 (2 H, s), 3,12-3,01 (2 H, m), 2,59 (1 H, td, *J* = 11,0, 3,0 Hz), 2,48 (3 H, s), 1,87-1,40 (6 H, m), 1,51 (9 H, s), 0,86 (3 H, d, *J* = 6,2 Hz).

Etapa 5) ácido 2-(metil((4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-metil)amino)acético



A 2-(metil((4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acetato de *terc*-butilo (0,056 g; 0,10 mmol) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M; 3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 4 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, obteniéndose el producto del título como un aceite marrón. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,79 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,49 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,33 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz), 8,04-8,00 (2 H, m), 7,55 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,11 (2 H, s), 3,50 (2 H, s), 3,15-3,01 (2 H, m), 2,62 (3 H, s), 2,62-2,54 (1 H, m), 1,90-1,44 (6 H, m), 0,86 (3 H, d, *J* = 6,2 Hz). CL/EM: 490 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 3,46 min (pureza: 98,9 %).

Ejemplo 67: ácido 3-(metil((4-(5-(4-(2-metilpiperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)propanoico



El producto del título se preparó como en el ejemplo 66 sustituyendo el clorhidrato del éster *t*-butílico de sarcosina por 3-(metilamino)propanoato de *terc*-butilo en la etapa 4 y, a continuación, se aisló como un aceite marrón. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,81 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,50 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 8,35 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,00 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz), 7,56 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,99 (2 H, s), 3,15-3,03 (2 H, m), 2,96 (2 H, t, *J* = 6,2 Hz), 2,63-2,53 (3 H, m), 2,49 (3 H, s), 1,86-1,44 (6 H, m), 0,86 (3 H, d, *J* = 6,2 Hz). CL/EM: 490 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 2,93 min (pureza: 98,3 %).

Ejemplo 68: ácido 2-(((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)(metil)amino)-acético

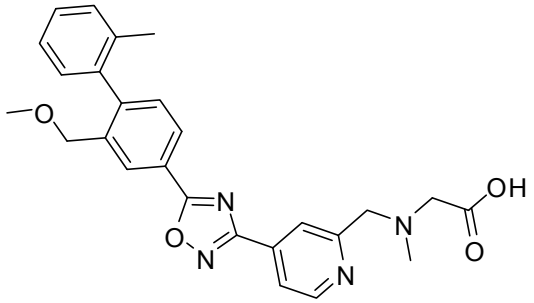
Etapa 1) (4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

A una solución de N'-hidroxi-2-(hidroximetil)isonicotinimidamida (ejemplo 66, etapa 1; 0,100 g; 0,30 mmol) y el compuesto intermedio A1 (0,108 g; 0,42 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió EDC (0,060 g; 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150ºC en el microondas durante 30 minutos. Este proceso se repitió cuatro veces y se combinó para su desarrollo. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,76 (1 H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,44 (1 H, s), 8,18 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,39-7,22 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 4,90 (2 H, s), 4,28-4,18 (2 H, m), 3,65 (1 H, sa), 3,34 (3 H, s), 2,08 (3 H, s). CL/EM: 388 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 3,91 min (pureza: 98,1 %).

Etapa 2) 3-(2-(clorometil)piridin-4-il)-5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol

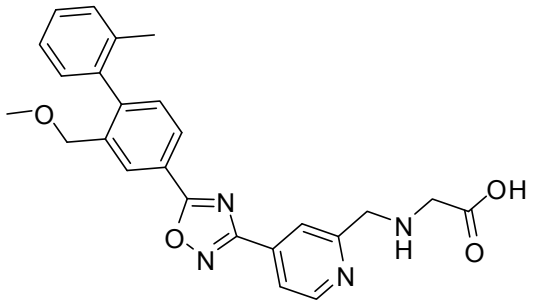
A una solución de (4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol (0,282 g; 0,73 mmol) y DIEA (0,25 ml; 1,46 mmol) en DCM (6 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,062 ml; 0,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió agua. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,78 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,44 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,18 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz), 8,02 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz), 7,37-7,22 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 4,79 (2 H, s), 4,28-4,18 (2 H, m), 3,34 (3 H, s), 2,08 (3 H, s).

Etapa 3) ácido 2-(((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)(metil)amino)acético



Se calentó a 70ºC durante 7 días una solución de 3-(2-(clorometil)piridin-4-il)-5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol (0,097 g; 0,24 mmol), clorhidrato del éster *t*-butílico de sarcosina (0,037 g; 0,27 mmol) y K_2CO_3 (0,043 g; 0,27 mmol) en dioxano (3 ml). Se añadieron DCM y agua a la mezcla de reacción. La mezcla se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El material se purificó mediante cromatografía de SCX y también se trató con solución de HCl en dioxano (5 M; 3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, obteniéndose el producto del título como un sólido blanco. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,78 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,42 (1 H, s), 8,16 (1 H, dd, *J* = 8,2, 2.0 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,04 (1 H, dd, *J* = 5,2, 1,5 Hz), 7,38-7,21 (4 H, m), 7,12 (1 H, d, *J* = 7.4 Hz), 5,39 (1 H, sa), 4,23 (2 H, dd, *J* = 17,0, 12,7 Hz), 4,17 (2 H, s), 3,54 (2 H, s), 3,34 (3 H, s), 2,66 (3 H, s), 2,08 (3 H, s). CL/EM: 388 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 2,97 min (pureza: 99,2 %).

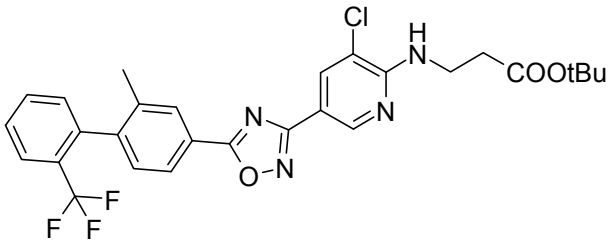
Ejemplo 69: ácido 2-((4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metilamino)acético



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 68 sustituyendo el clorhidrato del éster *t*-butílico de sarcosina por éster *t*-butílico de glicina en la etapa 3. Se aisló como un sólido de color crema. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,70 (1 H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,07 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz), 7,92 (1 H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,34-7,20 (4 H, m), 7,08 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 5,37 (2 H, sa), 4,55 (2 H, s), 4,17 (2 H, dd, *J* = 15,6, 12,7 Hz), 3,76 (2 H, s), 3,29 (3 H, s), 2,04 (3 H, s). CL/EM: 445 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 2,85 min (pureza: 99,6 %).

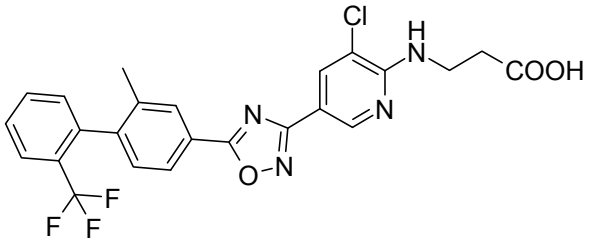
Ejemplo 70: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-cloro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A13 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (507 mg; 76%). HPLC (método A), tR: 6,7 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 559,2; M-(ESI): 557,3.

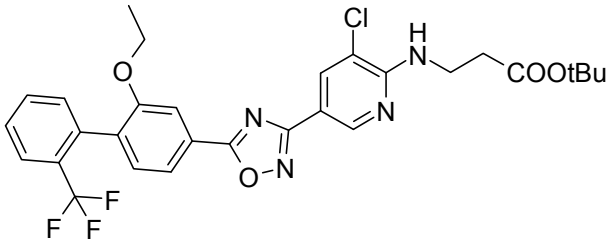
Etapa 2) sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-cloro-5-{5-[2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,3 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 503,0; M-(ESI): 501,1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10,71 (sa, 2H), 8,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,03 (dd, J=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (sa, 1H), 3,67 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,60 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H).

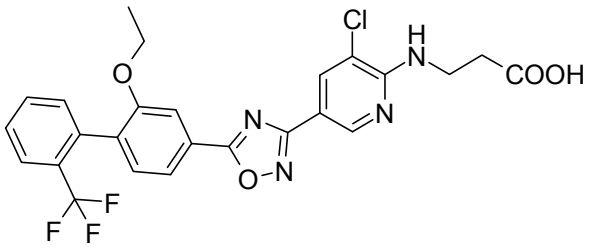
Ejemplo 71: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-cloro-5-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A14 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (544 mg; 77%). HPLC (método A), tR: 6,7 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 589,1; M-(ESI): 587,2.

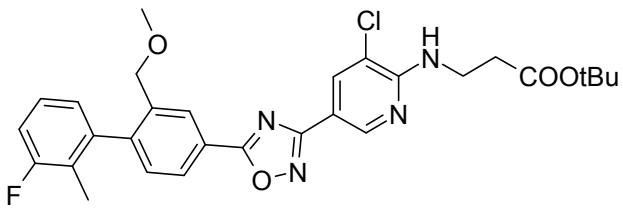
Etapa 2) sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-cloro-5-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,4 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 533,0; M-(ESI): 531,1. Análisis elemental: [$C_{25}H_{20}N_4O_4ClF_3$-HCl-0,7H_2O] calculado: C 51,60%, H 3,88%, N 9,63%, Cl 12,18%; encontrado: C 51,66%, H 3,96%, N 9,67%, Cl 11,89%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (sa, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,67 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,60 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J=7,0 Hz, 3H).

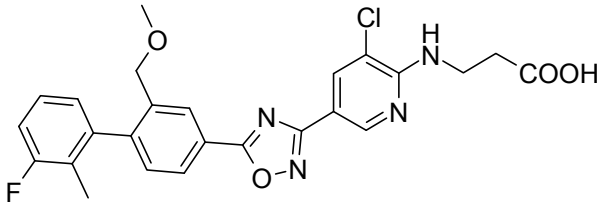
Ejemplo 72: sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-(3-cloro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A15 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (549 mg; 83%). HPLC (método A), tR: 6,6 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 553,0; M-(ESI): 551,2.

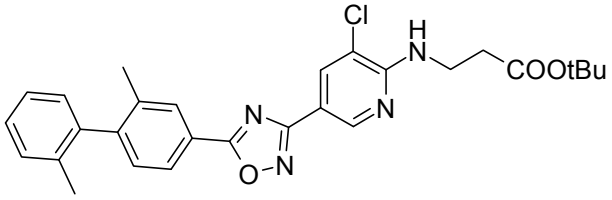
Etapa 2) sal clorhidrato de N-(3-cloro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-(3-cloro-5-{5-[3'-fluoro-2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco (391 mg; 77%). HPLC (método A), tR: 5,2 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 497,0; M-(ESI): 495,1. Análisis elemental: [$C_{25}H_{22}N_4O_4ClF$-HCl] calculado: C 56,30%, H 4,35%, N 10,50%, Cl 13,29%; encontrado: C 56,15%, H 4,32%, N 10,65%, Cl 13,12%. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11,03 (sa, 2H), 8,71 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 3H), 7,02 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,67 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,60 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,94 (d, J=2,1 Hz, 3H).

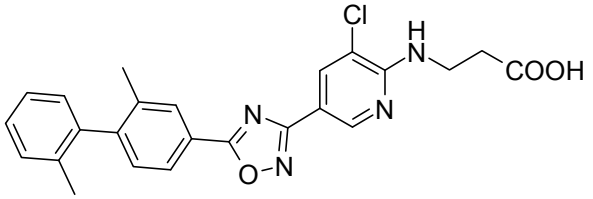
Ejemplo 73: sal clorhidrato de N-{3-cloro-5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina

Etapa 1) N-{3-cloro-5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}-beta-alaninato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A16 y B16. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/cHex), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (475 mg; 78%). HPLC (método A), tR: 6,8 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 505,1; M-(ESI): 503,2.

Etapa 2) sal clorhidrato de N-{3-cloro-5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)-beta-alanina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método D partiendo de N-{3-cloro-5-[5-(2,2'-dimetilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il)-beta-alaninato de *terc*-butilo. Tras la purificación mediante cristalización a partir de ACN, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 5,4 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 449,1; M-(ESI): 447,2. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,03 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 7,12 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,67 (t, J=7,2, Hz, 2H), 2,60 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 74: ácido 2-(metil((5-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acético

Etapa 1) N'-hidroxi-6-(hidroximetil)nicotinimidamida

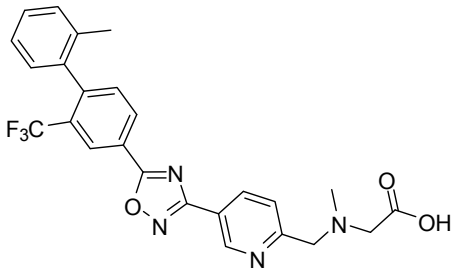
Se calentó a 80ºC durante 3 horas una solución de 6-(hidroximetil)nicotinonitrilo (ChemPacific; 0,698 g; 5,2 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50% (1,6 ml) en etanol (10 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se separó entre DCM y agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío. El sólido resultante se lavó con MeCN y se secó para obtener el producto del título (0,850 g; 98%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,79 (1

H, s), 8,79 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,05 (1 H, dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz), 7,49 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 5,98 (2 H, s), 5,56-5,40 (1 H, m), 4,60 (2 H, d, *J* = 4,8 Hz).

Etapa 2) (5-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

A una solución de N'-hidroxi-6-(hidroximetil)nicotinimidamida (0,075 g; 0,45 mmol) y el compuesto intermedio A4 (0,107 mg; 0,375 mmol) en MeCN (2,5 ml) se añadió EDC (0,101 g; 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2,5 ml) y se calentó a 150ºC en el microondas durante 30 minutos. La reacción se repitió dos veces y se combinó para su desarrollo. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,37 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,64 (1 H, s), 8,47 (1 H, dd, *J* = 8,1, 2.1 Hz), 8,41 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz), 7,48 (2 H, t, *J* = 8,7 Hz), 7,40-7,20 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,98 (2 H, s), 3,74 (1 H, s), 2,07 (3 H, s). CL/EM: 388 $(M+H)^+$. HPLC (método C), tR 3,44 min (pureza: 94,7%).

Etapa 3) ácido 2-(metil((5-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acético



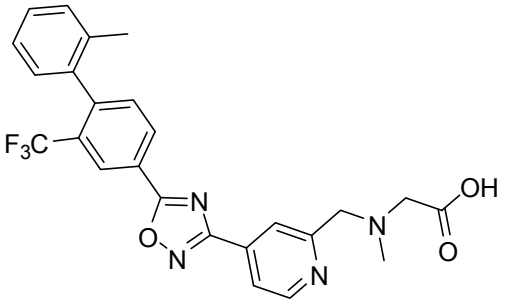
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 68, etapas 2 y 3, pero partiendo de (5-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol, obtenido en la etapa 2. Se aisló como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,25-9,23 (1 H, m), 8,60-8,47 (3 H, m), 7,78 (1 H, d, *J* = 8.1 Hz), 7,70 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,44-7,37 (2 H, m), 7,34-7,29 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 3,96 (2 H, s), 3,37 (2 H, s), 2,41-2,32 (3 H, m), 2,06 (3 H, s). CL/EM: 483 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 3,09 min (pureza: 97,8%).

Ejemplo 75: ácido 2-(((4-(5-(2-(trifluorometil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)(metil)-amino)acético

Etapa 1) (4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 68, etapa 1, sustituyendo el compuesto intermedio A1 por el compuesto intermedio A4. Se aisló como un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,78 (1 H, dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz), 8,64 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 8,41 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 8,06 (1 H, dd, *J* = 1,5, 0,9 Hz), 8,02-7,96 (1 H, m), 7,50 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,39-7,23 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,91 (2 H, d, *J* = 5,1 Hz), 3,58 (1 H, t, *J* = 5,1 Hz), 2,07 (3 H, s). CL/EM: 412 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 4,06 min (pureza: 98,4 %).

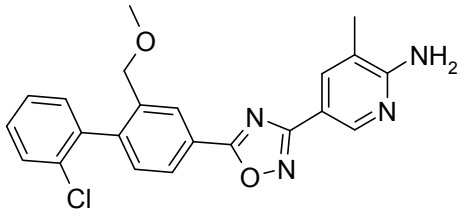
Etapa 2) ácido 2-(((4-(5-(2-(trifluorometil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)(metil)amino)acético



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 68, etapas 2 y 3 sustituyendo el (4-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol por (4-(5-(2'-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol. Se aisló como un sólido color crema. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,86 (1 H, d, *J* = 5,0 Hz),

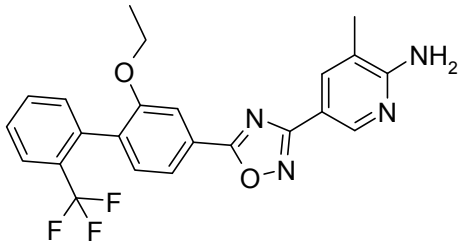
8,57 (1 H, s), 8,38 (2 H, t, *J* = 7,6 Hz), 8,13 (1 H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,47 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,37-7,17 (3 H, m), 7,12 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,91 (2 H, sa), 4,46 (2 H, sa), 3,20 (3 H, sa), 2,05 (3 H, s). CL/EM: 483 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 3,11 min (pureza: 98,4 %).

Ejemplo 76: 5-{5-[2'-cloro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método C partiendo de los compuestos intermedios A8 y B10. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, MTBE) seguido de cristalización a partir de MTBE, se obtuvo el compuesto del título como un polvo color crema. HPLC (método A), tR: 3,9 min (pureza: 99,8%). UPLC/EM, M+(ESI): 407,2. Punto de fusión: 143-145°C. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8,55 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (sa, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,29 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 77: 5-{5-[2-etoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método B partiendo de los compuestos intermedios A14 y B10. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, MTBE) seguido de una cristalización a partir de una mezcla de MTBE y pentano, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (método A), tR: 4,2 min (pureza: 100%). UPLC/EM, M+(ESI): 441,1. Punto de fusión: 163-165ºC. Análisis elemental: [$C_{23}H_{19}N_4O_2F_3$-0,3H_2O] calculado: C 61,96%; H 4,43%; N 12,57%; encontrado: C 62,02%, H 4,21%, N 12,49%.

Ejemplo 78: ácido 2-(((5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)(metil)amino)-acético

Etapa 1: 2-(((5-cianopiridin-2-il)metil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo

Se calentó a 60ºC durante 18 horas una mezcla de 6-bromometilnicotinonitrilo (Advanced Chemical Intermediates; 1,39 g; 7,06 mmol), clorhidrato del éster *terc*-butílico de sarcosina (1,54 g; 8,47 mmol) y K_2CO_3 (2,34 g; 17,0 mmol) en MeCN (25 m). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM y agua y luego se vertió a través de una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó para obtener el producto del título (2,17 g; cuantitativo). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,82 (1 H, d, *J* = 2 Hz), 7,95-7,92 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2 Hz), 7,73 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 3,91 (2 H, s), 3,28 (2 H, s), 2,41 (3 H, s), 1,48 (9 H, s).

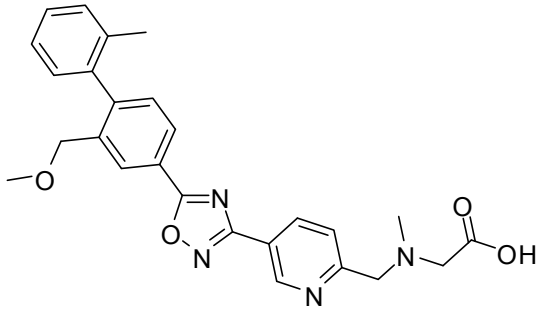
Etapa 2: 2-(((5-(N'-hidroxicarbamimidoil)piridin-2-il)metil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo

Se calentó a 60ºC durante 2 horas una solución de 2-(((5-cianopiridin-2-il)metil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (2,17 g; 8,31 mmol) e hidroxilamina acuosa al 50% (2,50 ml; 40,8 mmol) en etanol (40 ml). El solvente se evaporó al vacío. El residuo se separó entre DCM y agua. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con éter para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema (1,87 g; 77%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,81 (1 H, s), 8,79 (1 H, d, *J* = 2 Hz), 8,03 (1 H, dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz), 7,48 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 5,97 (2 H, sa), 3,80 (2 H, s), 2,32 (3 H, s), 1,46 (9 H, s).

Etapa 3: N-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)metil]-N-metilglicinato de *terc*-butilo

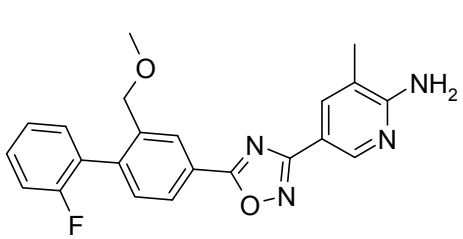
A una solución de 2-(((5-(N'-hidroxicarbamimidoil)piridin-2-il)metil)(metil)amino)acetato de *terc*-butilo (0,750 g; 2,55 mmol) y el compuesto intermedio A1 (0,654 mg; 2,55 mmol) en MeCN (9 ml) se añadió EDC (0,538 g; 2,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (9 ml) y se calentó a 150ºC en el microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (1:1) para obtener el producto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,35-9,34 (1 H, m), 8,46-8,43 (2 H, m), 8,19-8,17 (1 H, m), 7,71-7,68 (1 H, m), 7,36-7,28 (4 H, m), 7,14-7,12 (1 H, m), 4,27-4,20 (2 H, m), 3,95 (2 H, s), 3,33 (3 H, s), 3,21 (2 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,05 (3 H, s), 1,50 (9 H, s).

Etapa 4: ácido 2-(((5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)(metil)amino)acético



Se añadió a N-[(5-{5-[2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-il)metil]-N-metilglicinato de *terc*-butilo (0,550 g; 1,07 mmol) una solución de HCl en dioxano (4 M; 15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 80ºC durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró la suspensión. El sólido se lavó con éter y se secó al vacío. El residuo se trituró con DCM para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema (0,420 g; 74%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6/D_2O, 400 MHz) δ 9,31 (1 H, s), 8,58-8,55 (1 H, dd, *J* = 8,2 Hz), 8,30 (1 H, *J* = 2 Hz), 8,19-8,16 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,42-7,26 (4 H, m), 7,11-7,10 (1 H, m), 4,65 (2 H, s), 4,26-4,12 (4 H, m), 3,21 (3 H, s), 2,92 (3 H, s), 2,00 (3 H, s). CL/EM: 459 $(M+H)^+$. HPLC (método D), tR 8,60 min (pureza: 98,5 %).

Ejemplo 79: 5-{5-[2'-fluoro-2-(metoximetil)bifenil-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-metilpiridin-2-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el método C partiendo de los compuestos intermedios A10 y B10. Tras la purificación mediante cristalización a partir de EtOAc, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo pálido. HPLC (método A), tR: 3,7 min (pureza: 99,9%). UPLC/EM, M+(ESI): 391,2. Punto de fusión: 162-164ºC. Análisis elemental: [$C_{22}H_{19}N_4O_2F$-0,6H_2O] calculado: C 65,86%; H 5,07%; N 13,96%; encontrado: C 65,80%, H 4,85%, N 13,80%.

Ejemplo 80: ácido 2-(metil((4-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)-amino)acético

Etapa 1) (5-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol

A una solución de N'-hidroxi-2-(hidroximetil)isonicotinimidamida (preparado en el ejemplo 66, etapa 1) (0,075 g; 0,45 mmol) y el compuesto intermedio A13 (0,107 mg; 0,38 mmol) en MeCN (2,5 ml) se añadió EDC (0,101 g; 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2,5 ml) y se calentó a 150ºC en el microondas durante 30 minutos. Este proceso se repitió dos veces y se combinó para su desarrollo. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se

lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el producto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,37 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,46 (1 H, dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz), 8,14 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 8,07 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz), 7,81 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,62 (1 H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,54 (1 H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,44 (1 H, dd, *J* = 8,1, 0.9 Hz), 7,35 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,28-7,24 (2 H, m), 4,87 (2 H, d, *J* = 5,2 Hz), 3,59 (1 H, t, *J* = 5,2 Hz), 2,16 (3 H, s).

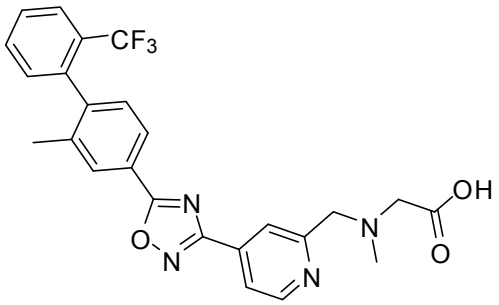
Etapa 2) 3-(2-(clorometil)piridin-4-il)-5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol

A una solución de (5-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metanol (0,103 g; 0,28 mmol) y DIEA (0,087 ml; 0,50 mmol) en DCM (2,5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,021 ml; 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió agua. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el producto del título (0,085 g; 79%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,78 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,08 (1 H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 8,01 (1 H, dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz), 7,81 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,63 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,54 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,36 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,29-7,23 (1 H, m), 4,79 (2 H, s), 2,16 (3 H, s).

Etapa 3) 2-(metil((5-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acetato de *terc*-butilo

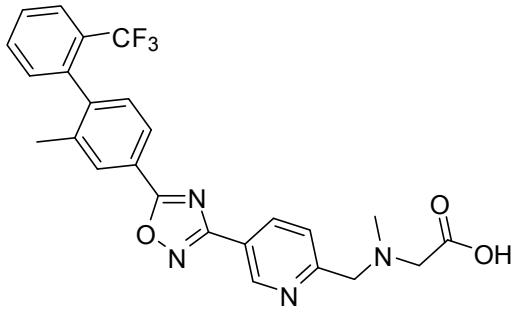
Se calentó a 80ºC durante 18 horas una solución de 3-(2-(clorometil)piridin-4-il)-5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol (0,100 g; 0,23 mmol), clorhidrato del éster *t*-butílico de sarcosina (0,084 g; 0,46 mmol) y K_2CO_3 (0,127 g; 0,92 mmol) en dioxano (4 ml). Se añadieron DCM y agua a la mezcla de reacción. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el producto del título (0,138 g; 100%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,75 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,10-8,05 (1 H, m), 7,93 (1 H, dd, *J* = 5,1, 1,6 Hz), 7,81 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,62 (1 H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,54 (1 H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,35 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,30-7,23 (1 H, m), 3,99 (2 H, s), 3,35 (2 H, s), 2,49 (3 H, s), 2,16 (3 H, s), 1,51 (9 H, s).

Etapa 4) ácido 2-(metil((4-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acético



Se añadió a 2-(metil((5-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)acetato de *terc*-butilo (0,138 g; 0,26 mmol) una solución de HCl en dioxano (4 M; 8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 2 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,80 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 8,21 (2 H, d, *J* = 11,7 Hz), 8,13 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,00-7,92 (2 H, m), 7,82 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,72 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,45 (2 H, t, *J* = 8,6 Hz), 3,99 (2 H, s), 3,48 (2 H, s), 2,41 (3 H, s), 2,15 (3 H, s). CL/EM: 483 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 3,02 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 81: ácido 2-(metil((5-(5-(2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)metil)amino)-acético



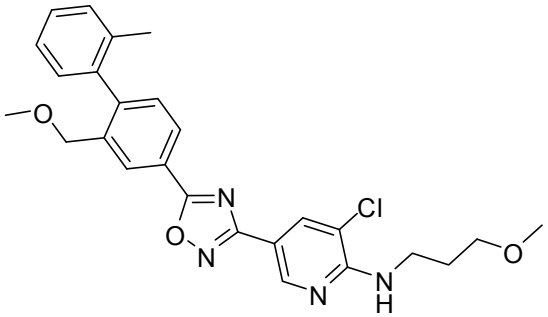
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 80 sustituyendo el compuesto intermedio A1 por el compuesto intermedio A13 en la etapa 3. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) 9,22 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,49 (1 H, dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz), 7,95 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,86-7,69 (3 H, m), 7,45 (2 H, t, *J* = 7,8 Hz), 3,95 (2 H, s), 3,34 (2 H, s), 2,39 (3 H, s), 2,15 (3 H, s). CL/EM: 483 $(M+H)^+$. HPLC (método B), tR 3,02 min (pureza: 99,2 %).

Ejemplo 82: 3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(3-metoxipropil)piridin-2-amina

Etapa 1) 3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol

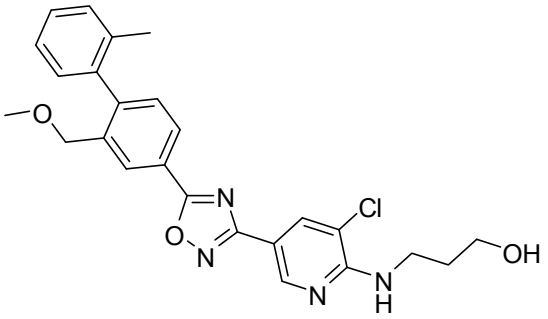
A una solución de 5-cloro-N',6-dihidroxinicotinimidamida (Bionet; 1,46 g; 7,78 mmol) y el compuesto intermedio A1 (1,66 g; 6,48 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió EDC (1,61 g; 8,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (20 ml) y se calentó a 115ºC durante 24 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el producto del título como un sólido de color crema. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,84 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 8,26 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,21 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,17 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz), 7,45 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,41-7,37 (2 H, m), 7,34-7,29 (1 H, m), 7,17 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,22 (2 H, q, *J* = 9,4 Hz), 3,27 (3 H, s), 2,06 (3 H, s). CL/EM: 408 $(M+H)^+$. HPLC (método C), tR 3,79 min (pureza: 99,4%).

Etapa 2) 3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(3-metoxipropil)piridin-2-amina



A una solución de 3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ol (0,702 g; 1,72 mmol) y DIEA (0,24 ml; 1,38 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (0,192 ml; 2,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120ºC durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con MeCN para obtener un sólido. Una porción del sólido (0,150 g) se combinó con 3-metoxipropilamina (0,039 ml; 0,39 mmol) y DIEA (0,104 ml; 0,60 mmol) en MeCN (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 100% de EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,84 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,40 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz), 8,20 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,15 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz), 7,36-7,23 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,03 (1 H, t, *J* = 5,2 Hz), 4,22 (2 H, d, *J* = 2,1 Hz), 3,67 (2 H, c, *J* = 6,0 Hz), 3,58 (2 H, t, *J* = 5,67 Hz), 3,40 (3 H, s), 3,32 (3 H, s), 2,08 (3 H, s), 2.01-1,92 (2 H, m). CL/EM: 479 $(M+H)^+$. HPLC (método E), tR 5,76 min (pureza: 99,8%).

Ejemplo 83: 3-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 82 sustituyendo la 3-metoxipropilamina por 3-aminopropanol en la etapa 2. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,82 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,40 (1 H, s), 8,22 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,14 (1 H, dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz), 7,35-7,22 (4 H, m), 7,13 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 5,80 (1 H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,22 (2 H, d, *J* = 2,5 Hz), 3,75 (2 H, c, *J* = 6,1 Hz), 3,69 (2 H, t, *J* = 5,5 Hz), 3,33 (3 H, s), 2,08 (3 H, s), 1,90-1,81 (2 H, m). CL/EM: 465 $(M+H)^+$. HPLC (método C), tR 4,31 min (pureza: 99,8%).

Ejemplo 84: ácido *cis*-2-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxílico

Etapa 1) 2-(3-cloro-5-cianopiridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxilato de *cis*-metilo

Se trató una solución de ácido *cis*-2-amino-1-ciclopentanocarboxílico (0,403 g; 3,12 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (3 ml) en MeOH (5 ml) con ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se combinó con 5,6-dicloronicotinonitrilo (Bionet; 0,346 g; 2,00 mmol) y DIEA (0,348 ml; 2,00 mmol) en MeCN (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (60 de *iso*-hexano a 10 de EtOAc) para obtener el producto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,29 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 2 Hz), 6,29 (1H, da, *J* = 7,6 Hz), 4,76-4,68 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,16-3,10 (1H, m), 2,16-1,78 (6H, m).

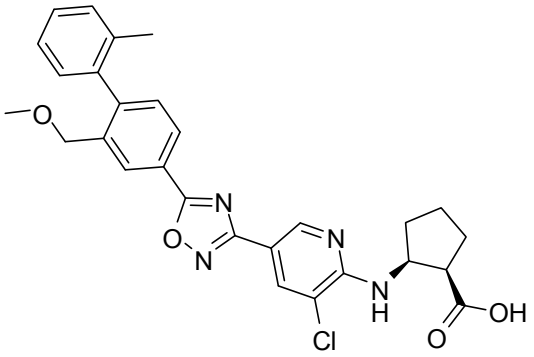
Etapa 2) 2-(3-cloro-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)piridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxilato de *cis*-metilo

Una solución de 2-(3-cloro-5-cianopiridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxilato de *cis*-metilo (0,154 g; 0,55 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,057 g; 0,82 mmol) y DIEA (0,143 ml; 0,82 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM/agua. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío para obtener el producto del título (0,172 g; cuantitativo). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,25 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7,74 (1H, d, *J* = 2 Hz), 5,74 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,77-4,70 (3H, m), 3,61 (3H, s), 3,19-3,14 (1H, m), 2,14-1,70 (6H, m).

Etapa 3) *cis*-2-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo

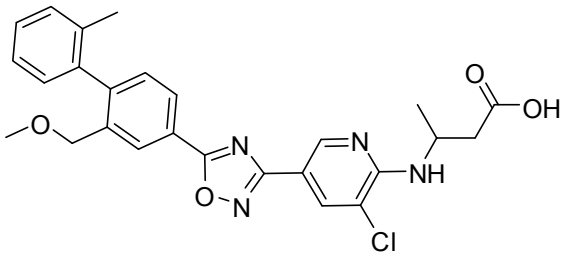
A la solución de 2-(3-cloro-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)piridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxilato de *cis*-metilo (0,172 g; 0,55 mmol) y el compuesto intermedio A1 (0,155 g; 0,60 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió EDC (0,117 g; 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150ºC en el microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (4:1) para obtener el producto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,84 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8,40 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J* = 2), 8,15-8,10 (1H, m), 7,34-7,26 (4H, m), 7,13 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 5,91 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 4,83 (1H, m), 4,22-4,13 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,23-3,17 (1H, m), 2,21-1,63 (9H, m).

Etapa 4) ácido *cis*-2-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)-ciclopentanocarboxílico



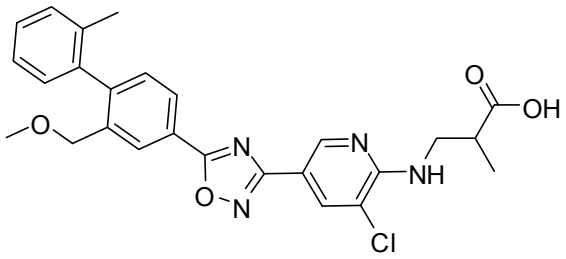
A una solución de *cis*-2-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)ciclopentanocarboxilato de metilo (0,099 g; 0,19 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La mezcla se calentó a 60ºC durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purifico mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,76 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,33 (1H, s), 8,23-8,14 (2H, s), 7,45-7,26 (4H, m), 7,18 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,86 (1H, s), 4,76-4,66 (1H, m), 4,28-4,16 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,11-3,02 (1H, m), 2,15-1,88 (6H, m), 1,88-1,78 (2H, m), 1,71-1,59 (1H, m). CL/EM: 519 $(M+H)^+$. HPLC (método F), tR 9,03 min (pureza: 90,9 %).

Ejemplo 85: ácido 3-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)butanoico



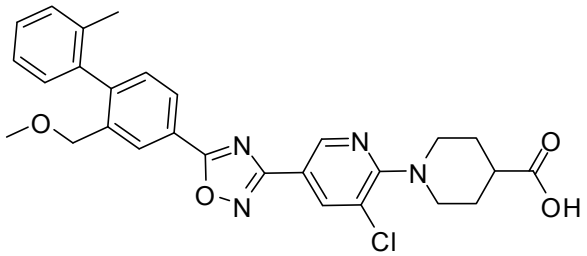
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 84 sustituyendo el ácido *cis*-2-amino-1-ciclopentanocarboxílico por el ácido 3-aminobutanoico en la etapa 1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,72 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,19-8,15 (2 H, m), 7,42 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,37 (2 H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,34-7,28 (1 H, m), 7,14 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,66-4,60 (1 H, m), 4,19 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz), 3,24 (3 H, s), 2,71-2,48 (2 H, m), 2,04 (3 H, s), 1,26 (3 H, d, *J* = 6,6 Hz). CL/EM: 493 $(M+H)^+$. HPLC (método C), tR 3,00 min (pureza: 96,99%).

Ejemplo 86: ácido 3-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpropanoico



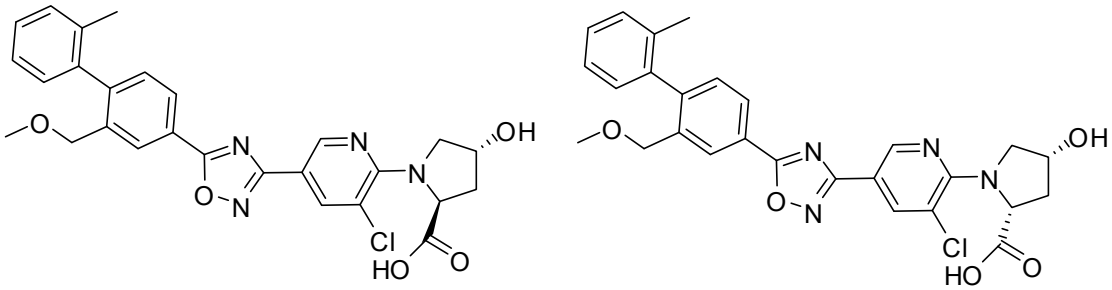
El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 84 sustituyendo el ácido *cis*-2-amino-1-ciclopentanocarboxílico por el ácido 3-amino-2-metilpropanoico en la etapa 1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,75 (1 H, d, *J* = 1,99 Hz), 8,33 (1 H, s), 8,20-8,16 (2 H, m), 7,45 (1 H, d, *J* = 7,93 Hz), 7,39 (2 H, d, *J* = 4,38 Hz), 7,35-7,24 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, *J* = 7,43 Hz), 4,27-4,17 (2 H, m), 3,77-3,69 (1 H, m), 3,58-3,48 (1 H, m), 3,27 (3H, s), 2,89-2,83 (1 H, m), 2,07 (3 H, s), 1,14 (3 H, d, *J* = 7,07 Hz). CL/EM: 493 $(M+H)^+$. HPLC (método G), tR 8,99 min (pureza: 96,4%)

Ejemplo 87: ácido 1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 84 sustituyendo el ácido *cis*-2-amino-1-ciclopentanocarboxílico por el ácido piperidin-4-carboxílico en la etapa 1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,84 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,30 (2 H, s), 8,18 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,42 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,37 (2 H, d, *J* = 4,4 Hz), 7,34-7,27 (1 H, m), 7,14 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,19 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz), 3,95 (2 H, d, *J* = 13,1 Hz), 3,24 (3 H, s), 3,03 (2 H, t, *J* = 12,0 Hz), 2,62-2,48 (1 H, m), 2,04 (3 H, s), 1,97 (2 H, d, *J* = 13,3 Hz), 1,77-1,64 (2 H, m). CL/EM: 519 $(M+H)^+$. HPLC (método C), tR 3,00 min (pureza: 98,96%).

Ejemplos 88 y 89: ácido (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico y ácido (2*R*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



Etapa 1) (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo

Se combinaron sal clorhidrato del éster metílico de *trans*-4-hidroxi-L-prolina (0,272 g; 1,50 mmol), 5,6-dicloronicotinonitrilo (Bionet; 0,173 g; 1,00 mmol) y DIEA (0,523 ml; 3,00 mmol) en un vial para microondas con MeCN (4 ml). El vial se calentó mediante irradiación con microondas a 120ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y luego se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó para obtener el compuesto del título (0,275 g; 98%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,25 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,66 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 4,95 (1H, t, *J* = 8 Hz), 4,65 (1H, sa), 4,29-4,25 (1H, dd, *J* = 11,6, 4,4 Hz), 4,02-3,99 (1H, m), 3,72 (3H, s), 2,40-2,35 (1H, m), 2,17-2,11 (1H, m), 1,49 (1H, sa).

Etapa 2) (2*S*,4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

A una solución de (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,270 g; 0,96 mmol) e imidazol (0,098 g; 1,44 mmol) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,159 g; 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más imidazol (0,049 g; 0,72 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,080 g; 0,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (6:1) para obtener el producto del título (0,311 g; 82%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,16 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 2 Hz), 4,79 (1H, t, *J* = 8 Hz), 4,46-4,44 (1H, m), 4,17-4,13 (1H, dd, *J* = 11,2, 4,8 Hz), 3,77-3,74 (1H, m), 3,63 (3H, s), 2,15 (1H, m), 1,96 (1H, m), 0,79 (9H, s), 0,14-0,02 (6H, m).

Etapa 3) (2*S*,4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)piridin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

Una solución de (2*S*,4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,306 g; 0,77 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,064 g; 0,92 mmol) y DIEA (0,176 ml; 1,01 mmol) en EtOH/DCM (4 ml/2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM/agua. La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó al vacío para obtener el producto del título (0,335 g; 100%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,22 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 6,60

(1H, sa), 4,87-4,83 (1H, m), 4,73 (2H, sa), 4,54-4,53 (1H, m), 4,26-4,22 (1H, m), 3,75-3,67 (4H, m), 2,26-2,20 (1H, m), 2,09-2,02 (1H, m), 0,85 (9H, s), 0,05-0,08 (6H, m).

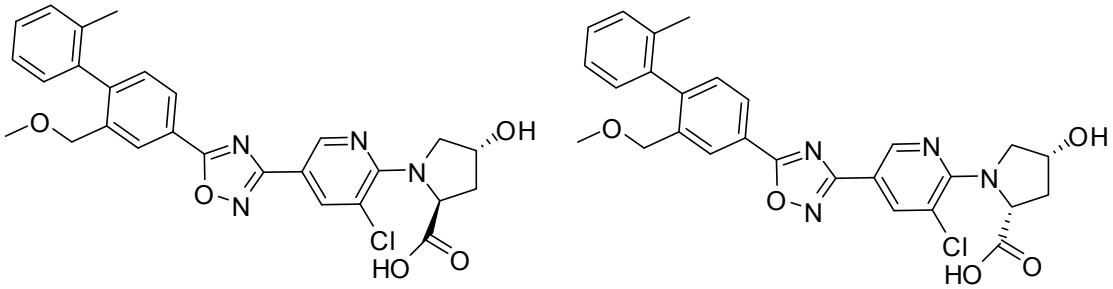
Etapa 4) (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi*)*-pirrolidin-2-carboxilato de metilo

A la solución de (2*S*,4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-5-(N'-hidroxicarbamimidoil)piridin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,320 g; 0,75 mmol) y el compuesto intermedio A1 (0,210 g; 0,82 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió EDC (0,157 g; 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (2 ml) y se calentó a 150ºC en el microondas durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (6:1) para obtener el producto del título. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,69 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8,30 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,15 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,06-8,03 (1H, m), 7,24-7,16 (4H, m), 7,04 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 4,82 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,22-4,18 (1H, m), 4,13-4,12 (2H, m), 3,76 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,23 (3H, s), 2,20 (1H, m), 1,99-1,98 (4H, m), 0,79 (9H, s), 0,00 (3H, s), -0,02 (3H, s).

Etapa 5) (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo

A la solución de (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi*)*-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,118 g; 0,18 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF; 0,36 ml; 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM y agua y se vertió a través de una frita hidrófoba. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (100% de *iso*-hexano a 50%/50% de *iso*-hexano/EtOAc) para obtener el producto del título (0,085 g; 88%). RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,81 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8,40 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,26 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,15-8,13 (1H, m), 7,34-7,24 (4H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 5,01 (1H, t, *J* = 8 Hz), 4,66 (1H, s), 4,34-4,30 (1H, m), 4,22-4,21 (2H, m), 4,02-3,99 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,38 (1H, m), 2,21-2,14 (1H, m), 2,08 (3H, s), 1,76 (1H, d, *J* = 3,6 Hz).

Etapa 6) ácido (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico y ácido (2*R*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



A una solución de 1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (0,080 g; 0,15 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico (1 ml). La mezcla se calentó a 60ºC durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purifico mediante HPLC preparativa para obtener los dos diastereómeros del título. Ácido (2*S*,4*R*)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,60 (1H, sa), 8,73 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,22-8,17 (2H, m), 7,46-7,30 (4H, m), 7,19-7,17 (1H, d, *J* = 8 Hz), 5,17 (1H, sa), 4,89-4,85 (1H, m), 4,44 (1H, sa), 4,27-4,18 (2H, m), 4,14-4,11 (1H, m), 3,78-3,75 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,28-2,25 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,05-2,02 (1H, m). CL/EM: 521 $(M+H)^+$. HPLC (método C), tR 2,68 min (pureza: 98,7%), y ácido (2R,4R)-1-(3-cloro-5-(5-(2-(metoximetil)-2'-metilbifenil-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,73 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,33 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,19-8,17 (2H, m), 7,46 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,40-7,31 (3H, m), 7,19 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 4,95-4,91 (1H, m), 4,38-4,35 (1H, m), 4,26-4,18 (2H, m), 4,09-4,05 (1H, m), 3,86-3,81 (1H, m), 3,29 (3H, s), 2,47-2,45 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,99-1,94 (1H, m). CL/EM: 521 $(M+H)^+$. HPLC (método F), tR 8,50 min (pureza: 96,9 %).

Ejemplo 97: ensayos *in vitro*

Preparación de membranas: Se prepararon membranas a partir de células CHO que expresaban S_1P_1 o S_1P_3 para su uso en estudios de unión a ligando y a ^{35}S-GTPγS. Las células se resuspendieron en TRIS 50 mM, pH 7,4, EDTA

2 mM, sacarosa 250 mM (tampón A) y un cóctel completo de inhibidores de proteasas 1× (Roche), y se rompieron a 4ºC mediante descompresión con N_2 usando una bomba de rotura celular (Parr Instrument). Después de la centrifugación a 1000 RPM durante 10 min a 4ºC, el sobrenadante se diluyó (2×) en tampón A y se centrifugó de nuevo a 19 000 RPM durante 75 min a 4ºC. A continuación, el sedimento se resuspendió en HEPES 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM (tampón B) y un cóctel completo de inhibidores de proteasas sin EDTA 1×, y se homogeneizó usando un homogeneizador manual. Las membranas se ultracongelaron en N_2 líquido y se conservaron a -80ºC.

Ensayo de unión a receptor: Se añadió [^{33}P]esfingosina 1-fosfato (3000 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.) para realizar ensayos de competencia en DMSO 20% con los compuestos. Se añadieron las membranas y microesferas para SPA con WGA (GE Healthcare) para dar un volumen final de 100 µl en placas de 96 pocillos o 50 µl en placas de 384 pocillos con concentraciones de ensayo de [^{33}P]esfingosina 1-fosfato de 30 pM o 15 pM (para S_1P_1 o S_1P_3, respectivamente), HEPES 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 100 mM, 0,4% de BSA sin ácidos grados, 1-5 µg/pocillo de proteínas en placas de 96 pocillos frente a 0,6-1 µg/pocillo de proteínas en placas de 384 pocillos y 100 µg/pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 96 pocillos frente a 75 µg/pocillo de microesferas para SPA con WGA en placas de 384 pocillos. La unión se llevó a cabo durante 60 minutos a TA en un agitador y la radioactividad unida se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. Las muestras por triplicado se promediaron y normalizaron como porcentaje de inhibición con respecto a la inhibición total (solo DMSO en el pocillo) y unión inespecífica (exceso de 1000 veces de S_1P no marcado). Los datos de unión se analizaron usando el software GraphPad Prism o Genedata.

Mediciones de la unión a ^{35}S-GTPγS: Las membranas (1 a 10 µg de proteína) preparadas como se describe anteriormente se incubaron en placas de centelleo de 96 pocillos (PerkinElmer) con los compuestos de prueba diluidos en DMSO, en 140 µl de HEPES 20 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, 2 µg/pocillo de saponina, BSA libre de ácidos grasos al 0,2% (tampón del ensayo), NaCl 125 mM y GDP 1,5 µM. El ensayo se inició con la adición de 60 µl de [^{35}S]-GTPγS 1,5 nM (1100 Ci/mmol; GE Healthcare) en tampón del ensayo. Después de 60 min de incubación a 30ºC en un agitador, las placas se centrifugaron durante 10 min a 2000 RPM. Se eliminó el sobrenadante y la radioactividad unida a la membrana se midió en un contador MicroBeta 1450 de PerkinElmer. Se obtuvieron las medias de muestras por triplicado y se expresaron como porcentaje de la respuesta en relación con la activación de S_1P en ausencia del compuesto (n = 2).

Ensayos funcionales celulares: Internalización del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S_1P_1) en una línea celular humana (U2OS) en un formato de placa de 384 pocillos usando un análisis por imagen celular.

El ensayo de internacionalización de S_1P_1 se realizó en placas de 384 pocillos (Corning® 384 negra con fondo transparente 3712) usando células S_1P_1-U2OS de BioImage (C039A), una línea celular epitelial humana (células epiteliales de osteosarcoma óseo humano). Estas células expresaban el receptor S_1P_1 fusionado a la proteína fluorescente verde (EGFP). Un promotor estándar de CMV (promotor de citomegalovirus) controla la expresión de S_1P_1-EGFP y la expresión continua se mantuvo mediante la adición de geneticina al medio de cultivo.

La desensibilización del receptor S_1P_1 inducía la internalización en los endosomas de la proteína de fusión S_1P_1-EGFP localizada en membrana, lo que puede controlarse mediante análisis por imagen celular.

Las células se pusieron en placas en medio con bajo contenido en suero (medio de Eagle modificado por Dulbecco [DMEM] con Glutamax-1 y alto contenido en glucosa, penicilina/estreptomicina al 1%, suero de ternera fetal [STF] al 1% y 0,5 mg/ml de geneticina) y se dejó toda la noche.

Al día siguiente, las células S_1P_1-U2OS se incubaron en 20 µl de medio sin suero (DMEM con Glutamax-1 y alto contenido en glucosa, 0,1% de albúmina sérica bovina [BSA] sin ácidos grasos, 10 mM, ácido N'-2-hidroxietilpiperazin-N'-2 etanosulfónico [HEPES] 1 M) durante 2 horas a 37°C/5% CO_2.

Las células se trataron a continuación con 4 µl de compuestos/agonistas (6×/3% DMSO) para obtener un volumen total de 24 µl y las placas se incubaron durante 1 hora a 37ºC/5% CO_2.

Las células S_1P_1-U2OS se fijaron con 25 µl de paraformaldehído al 8% y se tiñeron con colorante Hoechst 33345 (1:1000) durante 20 minutos.

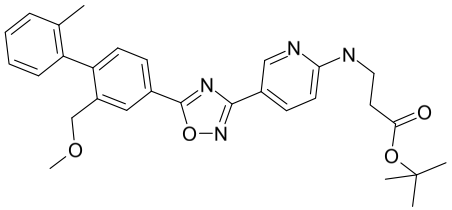
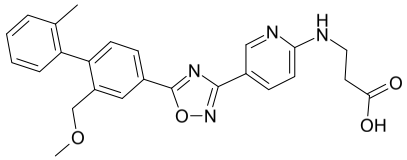
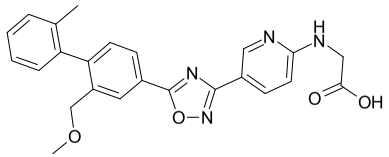
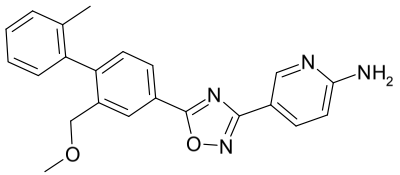
A continuación se lavaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se sellaron las placas.

La internalización del receptor S_1P_1-EGFP se midió en Cellomics calculando el «recuento de manchas por objeto» («objeto» corresponde al núcleo y «mancha» corresponde al receptor S_1P_1-EGFP). Los datos de internalización se visualizaron gracias a vHCS View y se analizaron usando el software Genedata®.

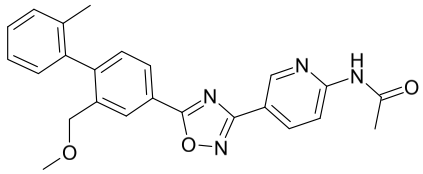
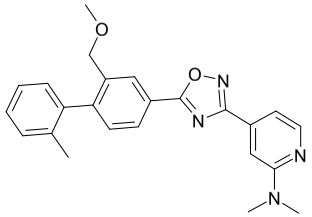
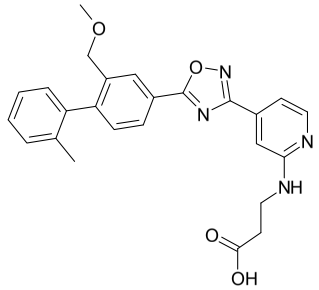
Los compuestos de fórmula (I) son útiles como agentes inmunorreguladores como demuestra su actividad como agonistas potentes y selectivos del receptor S_1P_1 sobre el receptor S_1P_3 según lo determinado en los ensayos descritos anteriormente. En particular, los compuestos de fórmula (I) poseen selectividad para el receptor S_1P_1 sobre el receptor S_1P_3 según se determina mediante la relación de la EC_{50} para el receptor S_1P_1 con respecto a la EC_{50} para el receptor S_1P_3 según se evalúa en el ensayo de unión de ^{35}S-GTPγS descrito anteriormente.

La «potencia» y la «actividad» de los compuestos se determina mediante los valores EC_{50} según se evalúa en el ensayo de unión de ^{35}S-GTPγS descrito anteriormente. Los valores de EC_{50} más bajos caracterizan los compuestos más potentes o activos, según la presente invención.

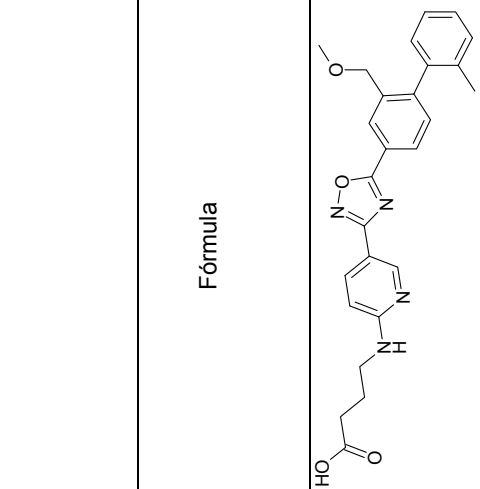
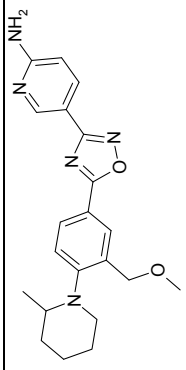
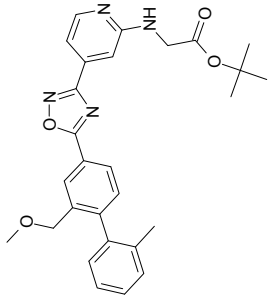
Se han obtenido los siguientes resultados:

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
1		1,340E-07	---	---	---	---	---	---
2		2,110E-08	1,890E-06	4,830E-09	---	---	---	---
3		1,310E-07	---	---	---	---	---	---
4		4,110E-09	2,690E-06	1,750E-09	6,070E-06	3,200E-08	7,850E-06	3,200E-08

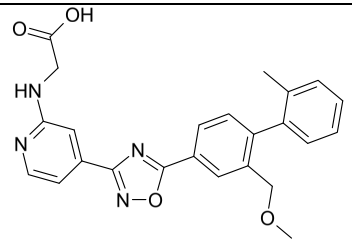
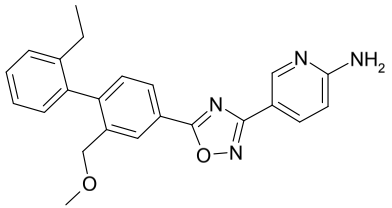
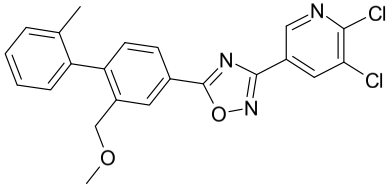
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
5		1,460E-08	---	---	---	---	---	---
6		1,450E-07	---	---	---	---	---	---
7		5,120E-09	1,180E-07	9,090E-09	---	---	---	---

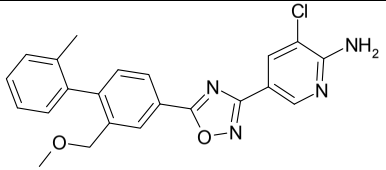
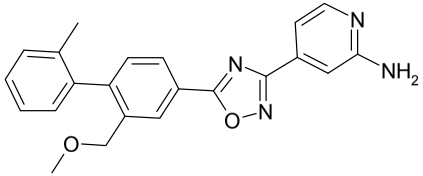
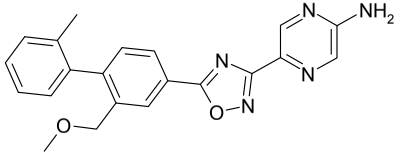
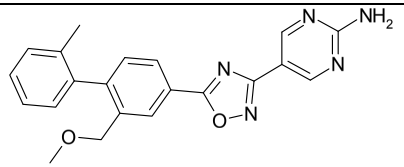
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
8		9,990E-09	---	---	---	---	---	---
9		1,770E-09	2,620E-06	4,290E-09	---	---	---	---
10		1,400E-07	---	---	---	---	---	---

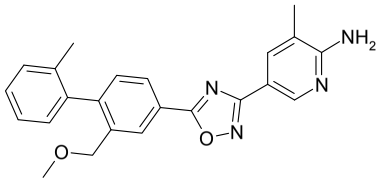
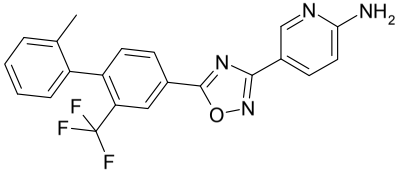
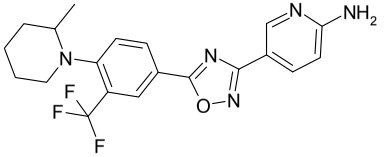
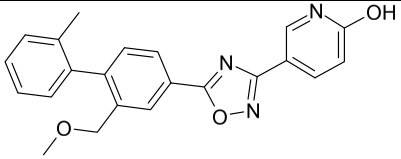
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
11		2,220E-08	---	---	---	6,420E-08	2,970E-06	2,440E-07
12		1,630E-09	---	8,840E-09	---	---	---	---
13		---	---	---	---	---	---	---

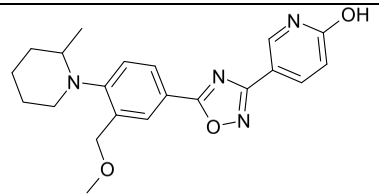
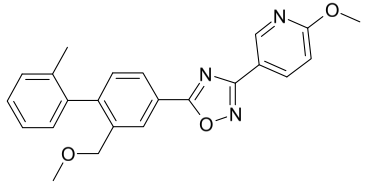
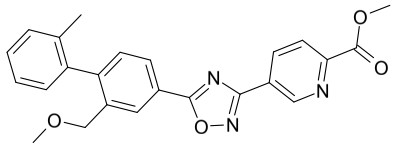
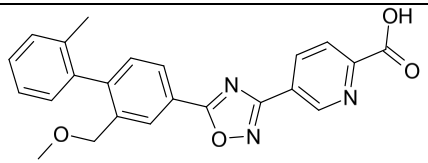
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
14		5,870E-09	1,460E-06	1,890E-08	1,650E-05	---	---	4,490E-08
15		3,520E-09	4,140E-07	1,040E-08	---	---	---	6,000E-09
16		7,280E-08	---	---	---	---	---	---
17		1,520E-07	---	---	---	2,920E-08	---	1,520E-07

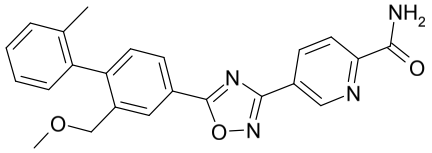
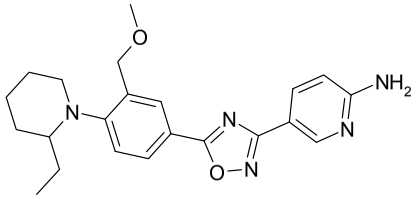
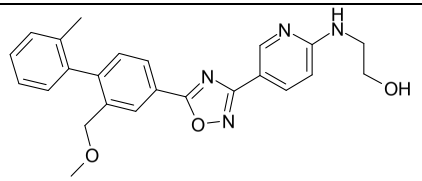
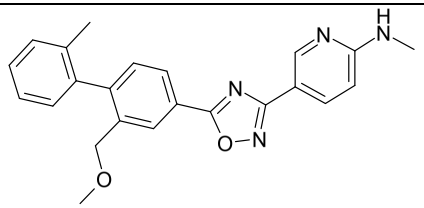
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
18		4,870E-09	---	4,330E-09	2,210E-05	1,520E-08	---	4,940E-08
19		2,230E-08	---	---	---	---	---	---
20		1,470E-08	---	1,030E-08	---	---	---	---
21		3,970E-09	4,220E-07	4,760E-08	---	---	---	---

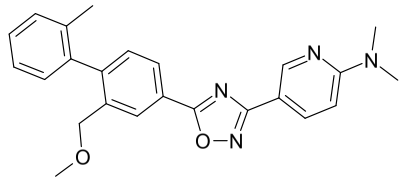
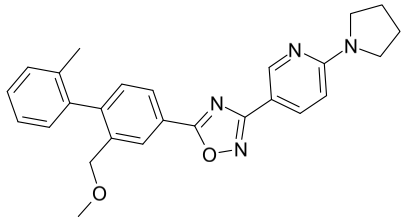
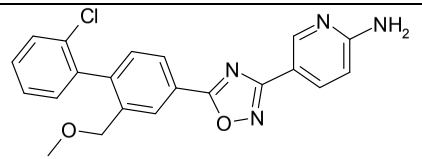
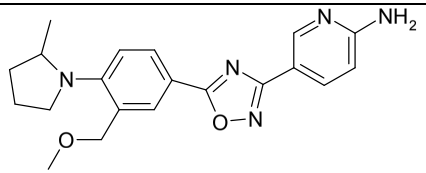
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
22		5,290E-09	1,530E-07	1,300E-09	---	---	---	---
23		7,410E-08	---	---	---	---	---	---
24		2,770E-07	---	---	---	---	---	---
25		3,990E-08	---	---	---	---	---	---

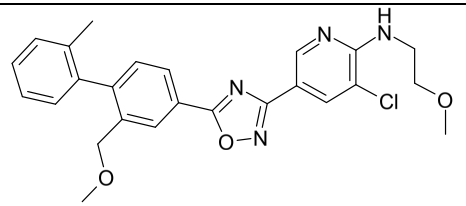
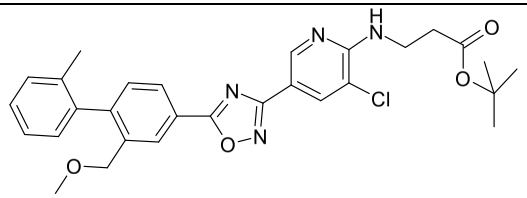
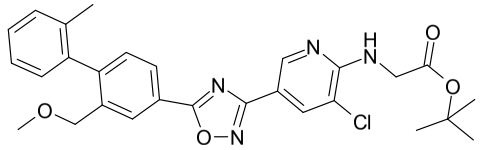
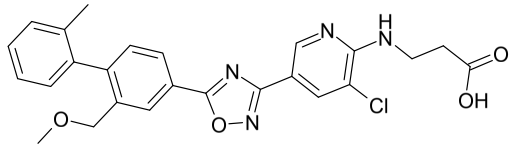
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
26		4,520E-08	---	---	---	---	---	---
27		1,340E-08	1,660E-06	5,700E-09	---	---	---	---
28		5,250E-09	---	4,540E-09	---	---	---	---
29		4,380E-08	---	---	---	---	---	---

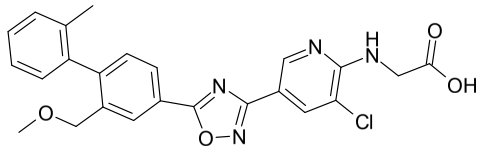
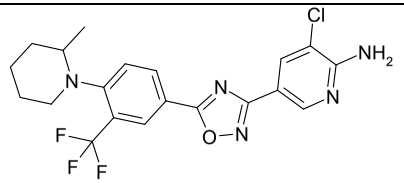
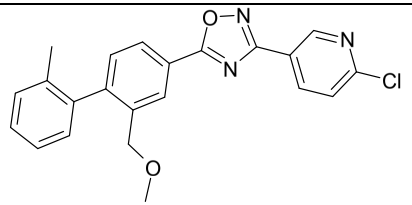
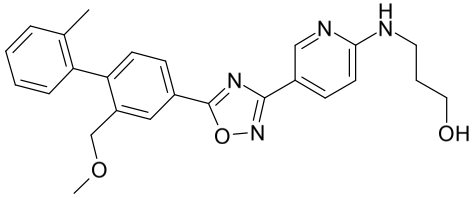
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
30		6,880E-07	---	---	---	---	---	---
31		8,730E-07	---	---	---	---	---	---
32		2,980E-09	---	1,390E-09	9,400E-06	2,120E-08	---	3,880E-08
33		7,390E-09	---	5,370E-08	---	---	---	---

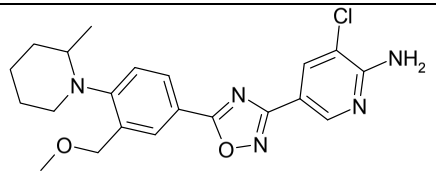
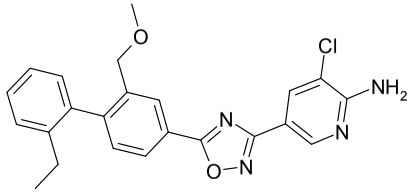
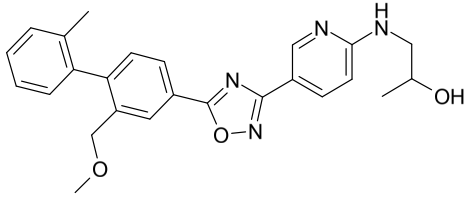
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
34		1,180E-08	---	5,260E-09	---	---	---	---
35		9,450E-09	---	---	---	---	---	---
36		1,210E-07	---	---	---	---	---	---
37		2,370E-09	2,110E-06	1,070E-09	2,860E-06	1,060E-08	1,500E-05	1,980E-08

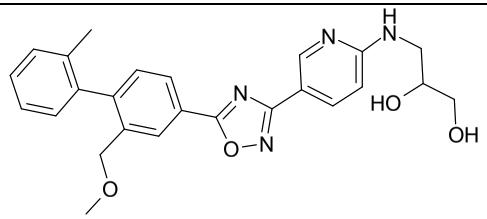
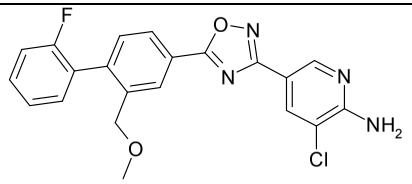
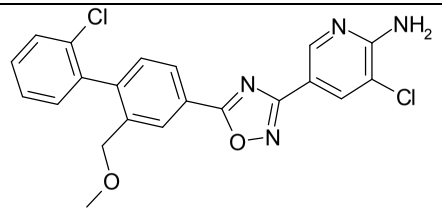
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
38		2,910E-08	---	---	---	---	---	---
39		3,260E-08	---	---	---	---	---	---
40		---	---	5,490E-08	---	---	---	3,070E-07
41		---	---	6,720E-09	---	1,720E-08	---	8,420E-08

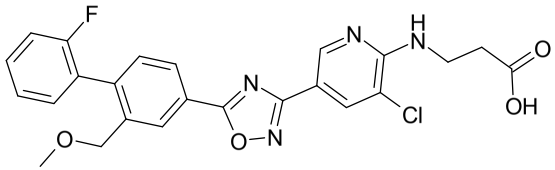
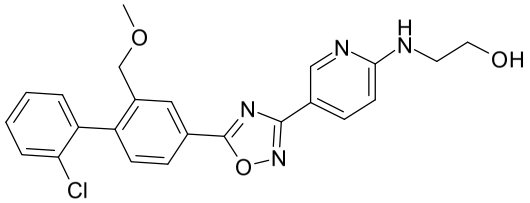
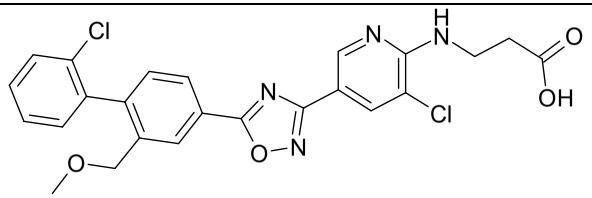
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
42		---	---	2,890E-09	---	---	---	4,790E-08
43		---	---	2,440E-09	1,120E-05	4,100E-08	---	3,350E-08
44		---	---	4,220E-09	---	3,030E-08	---	5,600E-08

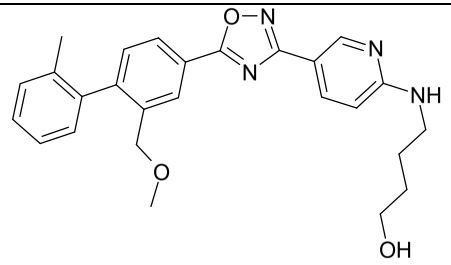
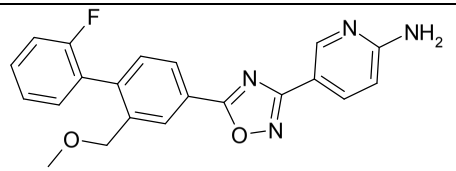
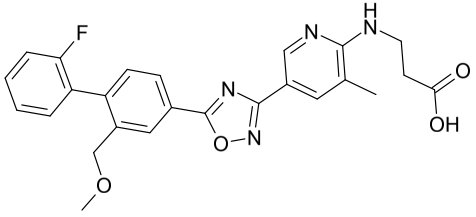
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
45		---	---	2,880E-09	9,310E-06	1,400E-08	7,940E-06	2,240E-08
46		---	---	3,310E-09	7,210E-06	4,420E-08	---	5,930E-08
47		---	---	6,020E-09	2,000E-05	---	---	2,680E-08

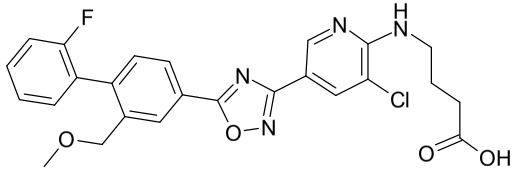
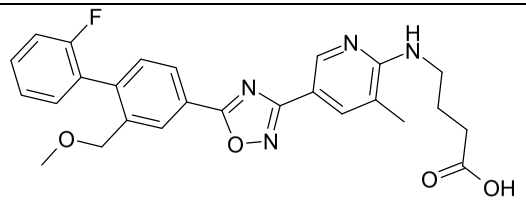
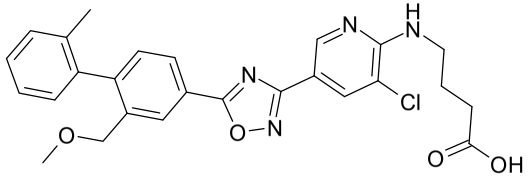
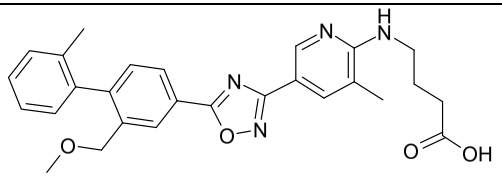
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
48		---	---	3,150E-09	1,370E-06	---	---	2,870E-08
49		---	---	3,710E-09	---	2,400E-08	---	6,150E-08
50		---	---	1,580E-09	5,820E-06	1,980E-08	9,450E-06	1,730E-08

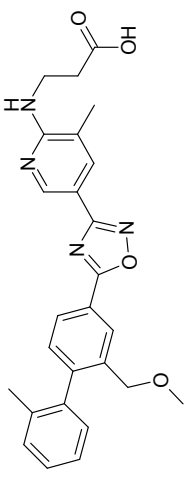
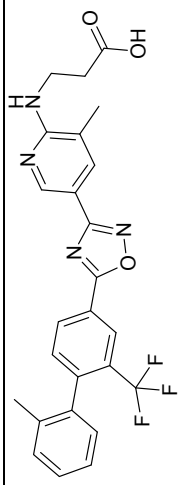
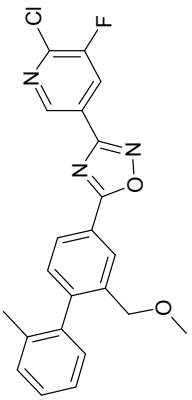
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
51		---	---	1,050E-08	1,790E-05	---	2,000E-05	8,530E-08
52		---	---	1,650E-09	3,620E-06	1,820E-08	3,250E-06	2,310E-08
53		---	---	6,380E-09	3,100E-06	---	---	9,920E-08

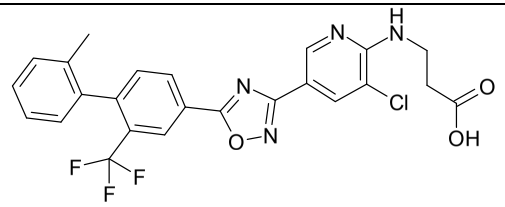
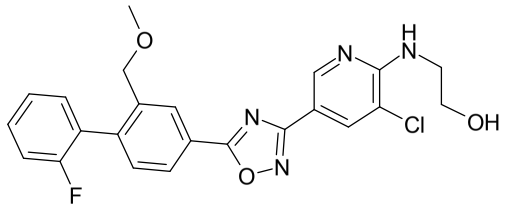
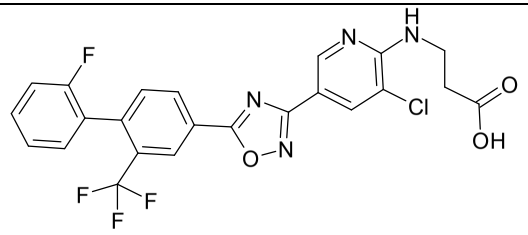
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
54		---	---	2,010E-09	9,320E-07	---	---	1,640E-08
55		---	---	6,020E-09	2,820E-06	---	3,390E-06	6,450E-08
56		---	---	1,710E-09	2,090E-06	4,770E-09	1,710E-06	4,030E-08
57		---	---	5,600E-09	7,440E-06	---	8,670E-06	8,140E-08

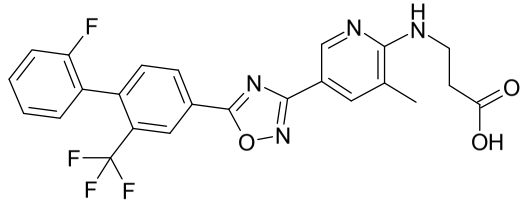
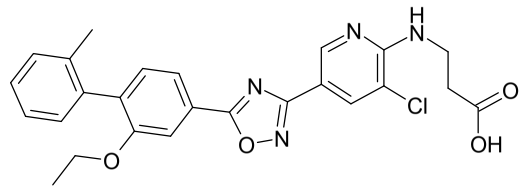
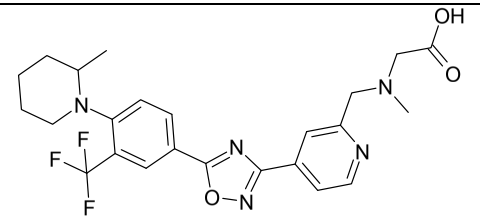
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
58		---	---	2,940E-09	9,300E-06	2,480E-08	5,260E-06	4,550E-08
59		---	---	1,040E-08	2,000E-05	4,560E-08	---	1,560E-07
60		---	---	2,830E-09	6,530E-06	4,340E-09	3,000E-06	1,950E-08

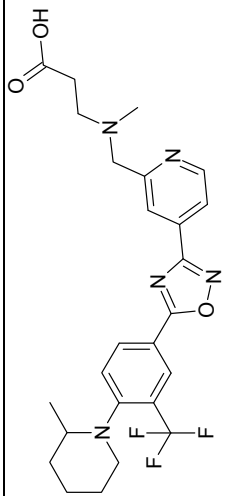
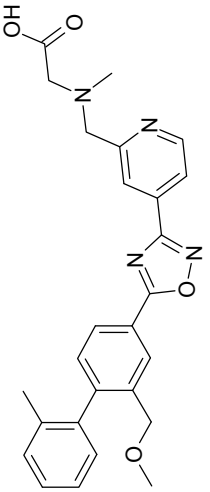
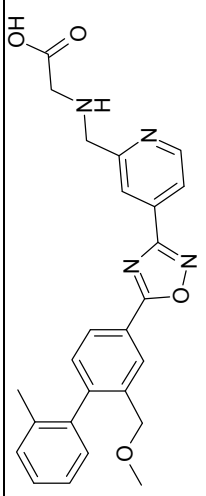
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
61		---	---	5,280E-09	---	9,480E-09	---	1,980E-07
62		---	---	3,100E-09	---	7,540E-09	---	9,080E-08
63		---	---	5,400E-09	3,870E-06	1,730E-08	---	5,000E-08

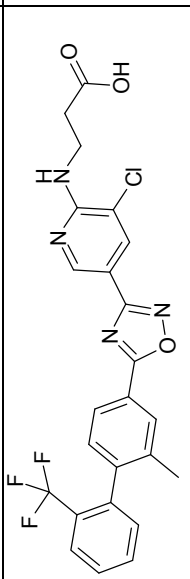
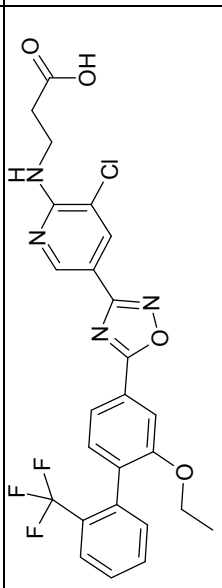
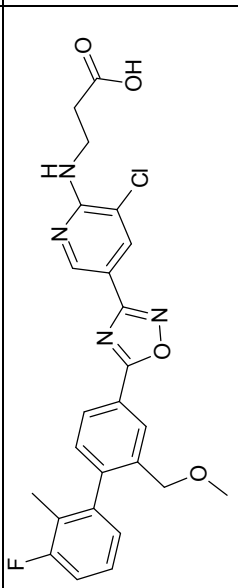
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
64		---	---	1,090E-08	9,990E-06	2,110E-08	8,320E-06	1,250E-07
65		---	---	2,070E-09	1,600E-06	7,950E-09	2,410E-06	1,610E-08
66		---	---	3,300E-09	7,440E-07	8,680E-09	1,380E-06	1,450E-08

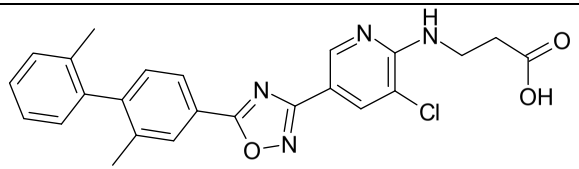
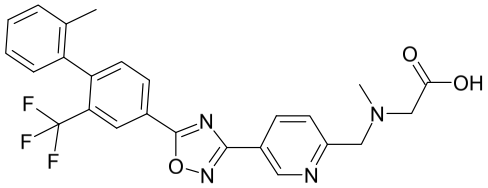
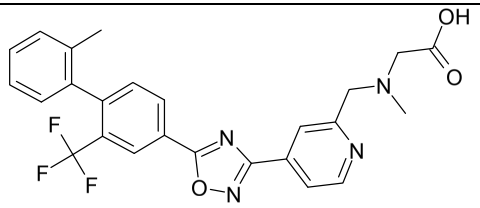
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
67		---	---	1,200E-09	1,410E-07		4,680E-07	1,420E-08
68		---	---	1,790E-09	8,550E-07	1,180E-08	1,080E-06	1,050E-08
69		---	---	2,600E-09	1,700E-07	3,190E-09	1,620E-07	9,200E-09

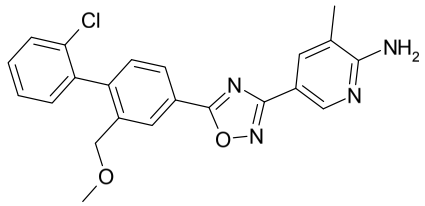
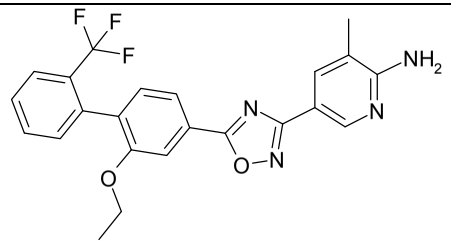
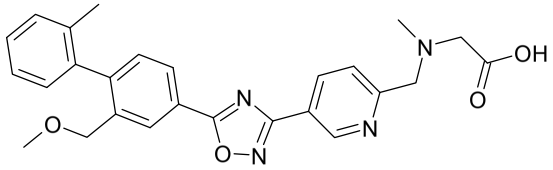
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
70		---	---	---	---	1,720E-08	---	9,,340E-08
71		---	---	---	5,750E-06	3,400E-09	8,920E-06	2,130E-08
72		---	---	---	---	8,690E-09	3,780E-06	2,330E-08

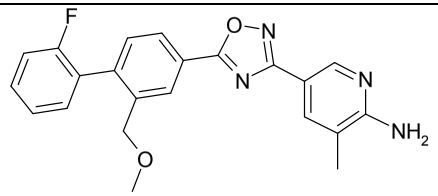
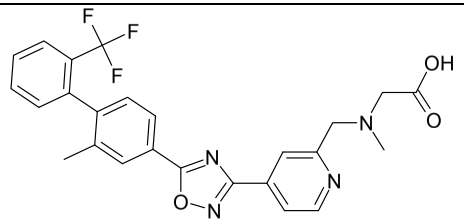
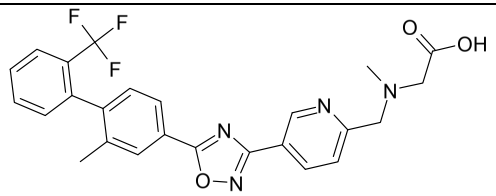
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
73		---	---	---	---	1,470E-08	---	1,730E-07
74		---	---	---	---	7,830E-09	2,880E-06	1,790E-08
75		---	---	---	---	9,460E-09	2,260E-06	1,520E-08

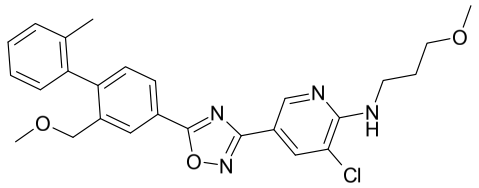
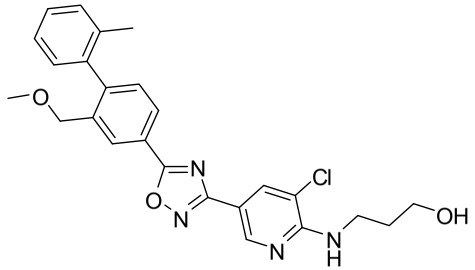
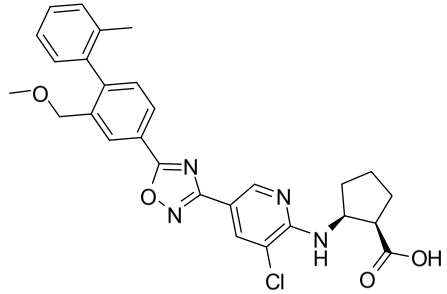
(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
76		---	---	---	---	2,160E-08	---	3,740E-08
77		---	---	---	---	1,490E-08	---	7,350E-08
78		---	---	3,010E-09	3,040E-06	3,500E-09	2,480E-06	9,480E-09

(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
79		---	---	---	---	2,150E-08	---	5,870E-08
80		---	---	---	---	2,760E-08	---	9,360E-08
81		---	---	---	---	2,500E-08	---	1,700E-07

(continuación)

Ej.	Fórmula	S_1P_1/GTPG EC_{50} (M)	S_1P_3/GTPG EC_{50} (M)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 96 pocillos)	Unión a S_1P_1 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Unión a S_1P_3 IC_{50} (M) (placa 384 pocillos)	Internalización de S_1P_1 EC_{50} (M)
82		---	---	---	---	4,560E-08	---	1,280E-07
83		---	---	2,900E-09	---	---	---	4,670E-08
84		---	---	1,350E-08	---	---	---	4,270E-07

Ejemplo 98: modelos *in vivo* para evaluar la eficacia *in vivo* de agonistas de S_1P

Modelo de linfopenia inducida por agonistas de S_1P en ratones

Ratones C57BL/6 hembra (Elevage Janvier) (de 8 semanas de edad) recibieron agonistas de S_1P por vía oral. Se extrajo sangre de ratones heparinizados (100 IU/kg, i.p.) anestesiados con isoflurano mediante punción intracardíaca o retroorbital 2 a 120 horas después del tratamiento con el fármaco. Los leucocitos (linfocitos y neutrófilos) se contaron usando un contador Beckman/Coulter. La calidad de las muestras de sangre se evaluó mediante el recuento de eritrocitos y plaquetas. Se analizan los compuestos de fórmula (I) según el ensayo anterior y tienen una ED_{50} de menos de 100 mg/kg, más preferiblemente por debajo de 50 mg/kg en 24 horas.

Modelo de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) inducida por MOG en ratones

La EAE se indujo en ratones hembra de 9 semanas de edad (C57BL/6, Elevage Janvier) mediante inmunización frente a MOG. Los ratones recibieron toxina Pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) por vía i.p. y 100 µl de una emulsión que contenía péptido MOG35-55 (NeoMPS, 200 µg/ratón) y *Mycobacterium tuberculosis* (0,25 mg/ratón) en adyuvante completo de Freund (DIFCO) mediante inyección subcutánea en el lomo. Dos días después se administró una inyección adicional de toxina Pertussis (Alexis, 300 ng/ratón en 200 µl de PBS) por vía i.p. Tras la inducción de EAE, los ratones se pesaron diariamente y se cuantificó el deterioro neurológico usando una escala clínica de 15 puntos en la que se evaluaba la parálisis (cola, patas traseras y patas delanteras), la incontinencia y la muerte.

Puntuación clínica:

-1- Cola

- Puntuación = 0 Ratón normal que mantiene la cola erecta cuando se mueve.
- Puntuación = 1 Si la extremidad de la cola está flácida con tendencia a caerse.
- Puntuación = 2 Si la cola está completamente flácida y la arrastra sobre la mesa.

-2- Patas traseras

- Puntuación = 0 Ratón normal con caminar enérgico y que no arrastra las patas.
- Puntuación = 1 Alguna de las pruebas siguientes es positiva:

  -a- Flip test: sujetando la cola entre el pulgar y el índice, se coloca al animal sobre su lomo y se observa el tiempo que tarda en darse la vuelta por sí solo. Un ratón sano se dará la vuelta inmediatamente. El retraso sugiere debilidad en las patas traseras.

  -b- Se coloca al ratón en la rejilla superior de la jaula y se observa si pasa de un lado al otro. Si una o ambas patas resbala con frecuencia entre las barras se considera que el animal sufre parálisis parcial.
- Puntuación = 2 Ambas pruebas previas son positivas.
- Puntuación = 3 Una o ambas patas traseras muestran signos de parálisis aunque se conservan determinados movimientos; por ejemplo: el animal puede agarrarse y mantener agarrado a la rejilla superior de la jaula por la parte interna durante un corto espacio de tiempo antes de soltarse.
- Puntuación = 4 Cuando ambas patas superiores están paralizadas y el ratón las arrastra al moverse.

-3- Patas anteriores:

- Puntuación = 0 Un ratón normal usa sus patas anteriores de forma activa para agarrarse y caminar, y mantiene su cabeza erguida.

- Puntuación = 1 Puede caminar aunque con dificultad debido a debilidad en una o ambas patas, por ejemplo, se considera que el ratón presenta debilidad en las patas delanteras cuando el animal tiene dificultad para agarrarse a la rejilla superior de la jaula por la parte interior. Otro signo de debilidad es que al animal se le cae la cabeza.

- Puntuación = 2 Cuando una de las patas delanteras está paralizada (imposibilidad para agarrarse y el ratón da vueltas alrededor de la pata paralizada). En este momento, la cabeza también ha perdido la mayor parte de su tono muscular.

- Puntuación = 3 El ratón no puede moverse y es incapaz de alcanzar el alimento o el agua.

-4- Vejiga:

Puntuación = 0 Un ratón normal controla por completo su vejiga.

Puntuación = 1 Se considera que un ratón presenta incontinencia cuando la parte inferior de su cuerpo aparece empapada de orina.

-5- Muerte:

Puntuación = 15

La puntuación final para cada animal se determina mediante la suma de todas las categorías mencionadas anteriormente. La puntuación máxima para los animales vivos es de 10.

A día 12 (primeros signos de parálisis) los ratones se estratificaban en grupos experimentales (n = 10) según la puntuación clínica y la pérdida de peso corporal. El tratamiento semicurativo se inició el día 14.

Ejemplo 99: Preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1: comprimidos

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada 1:1. La mezcla se carga dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

Formulación 3: líquido

Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. n.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante en agua y se añade con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: comprimidos

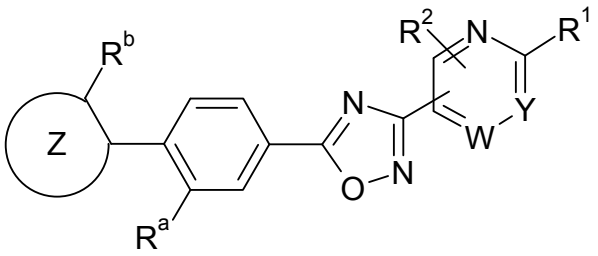
Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5: inyección

Un compuesto de fórmula (i) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

R^1 indica $-CO_2R^3$, $-CON(H)_{2-p}(A)_p$, $-N(H)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-N(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$, -NH-CO-A, Hal, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, -OA, -CN, o $-NO_2$, $-(CH_2)_n$Het, $-(CH_2)_sN(H)_{2-p}(A)_p$, $-CH(CH_3)(CH_2)_nN(H)_{2-p}(A)_p$, $-CH(R^3)(CH_2)_nN(H)_{2-p}(A)_p$, $-(CH_2)_sN(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-(CH_2)_s$NH-CO-A, $-(CH_2)_nN(R^3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_nN(R^3)CH(CH_3)(CH_2)_nCO_2R^3$, $-CH(R^3)(CH_2)_nN(R^3)CH(R^3)(CH_2)_nCO_2R^3$,

o cuando está en posición *meta* o *para* con respecto al anillo oxadiazol, R^1 también indica $-N(H)_{2-p}(A)_p$ o A,

R^2 es H, Hal, -CN, $-NO_2$, -OH, OA, $-CO_2R^3$, $-CON(H)_{2-p}(A)_p$, $-N(H)(CH_2)_nCO_2R^3$, -NH-CO-A, $-CF_3$, $-OCF_3$, o cuando está en posición *meta* o *para* con respecto al anillo oxadiazol, R^2 también indica $-N(H)_{2-p}(A)_p$ o A,

R^a se selecciona a partir de $-CH_2-OR^3$, $-(CH_2)_sO(CH_2)_s$OMe o $CH(CH_3)OCH_3$,

R^b se selecciona a partir de los siguientes grupos: $–CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, F, Cl, $-CH_2F$, $-CF_2CH_3$, $-OCF_2CH_3$, $-CH_2OCF_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$,

W, Y son independientemente entre sí CH o N,

Z indica Ar o Het,

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de C, donde uno o más átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, OR^3, CN, CO_2R^3 o $N(R^3)_2$ y donde uno o más grupos CH_2 no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NR^3 o S y/o por grupos -CH=CH- o -C≡C-, o indica cicloalquilo o cicloalquilalquileno con un anillo de 3-7 átomos de carbono.

Ar indica un anillo monocíclico o bicíclico, carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o esta monosustituido, disustituido o trisustituido por Hal, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, perfluoroalquilo, A, OA, -OH, $-NH_2$, -COH, $-COOR^3$, $-CONH_2$, $-CON(H)_{2-q}A_q$, $-NR^3(CH_2)_nCOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOR^3$, $-N(H)_{2-q}A_q$, $-NHSO_2A$, $-NHSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCOA$, $-N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$, -COOA, $-SO_2A$, $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$, $-SO_2$Het, $-(CH_2)_nOR^3$,

Het indica un anillo monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o heterocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S que no está sustituido o esta monosustituido, disustituido o trisustituido por alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono, Hal, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, perfluoroalquilo, A, OA, -OH, $-NH_2$, -COH, $-COOR^3$, $-CONH_2$, $-CON(H)_{2-q}A_q$, $-NR^3(CH_2)_nCOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOOA$, $-NR^3(CH_2)_nCOR^3$, $-N(H)_{2-q}A_q$, $-NHSO_2A$, $-NHSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCOA$, $-N(H)_{1-q}A_qSO_2-N(H)_{2-m}(A)_m$, $-N(H)_{1-q}A_qCON(H)_{2-m}(A)_m$, -COOA, $-SO_2A$, $-SO_2N(H)_{2-m}(A)_m$, $-SO_2$Het, $-(CH_2)_nOR^3$,

Hal es F, Cl, Br o I,

R^3 es H o A,

m es 0, 1 o 2,

p es 0, 1 o 2,

q es 0 o 1,

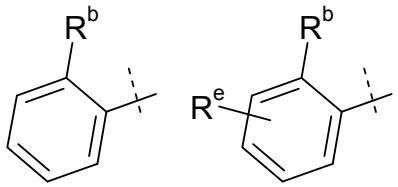
s es 1, 2, 3, 4 o 5,

y

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

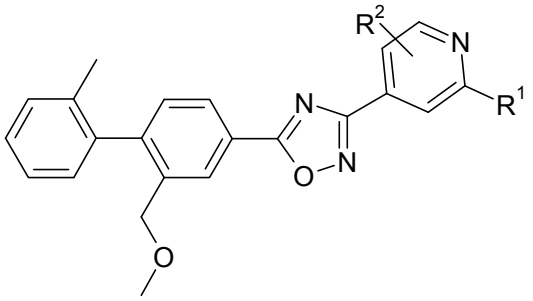
y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que Z se selecciona entre los siguientes grupos:

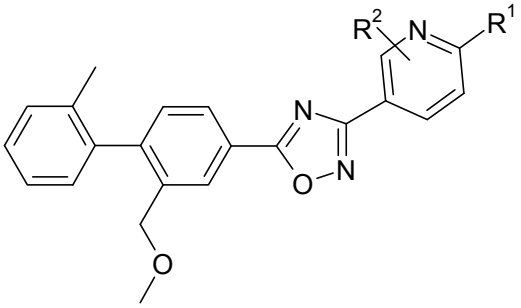


donde R^b es como se define en la reivindicación 1 y R^e se selecciona entre A, OA, OR^3, CF_3 y OCF_3.

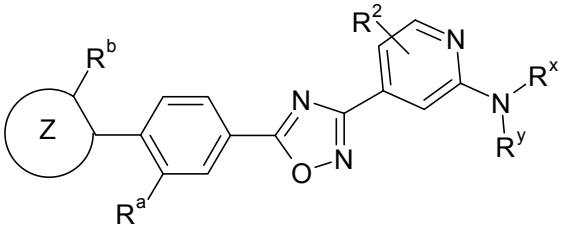
3. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre las fórmulas (Ia) a (Ii):



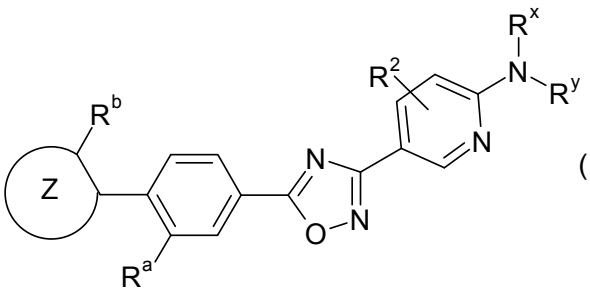
(Ia)



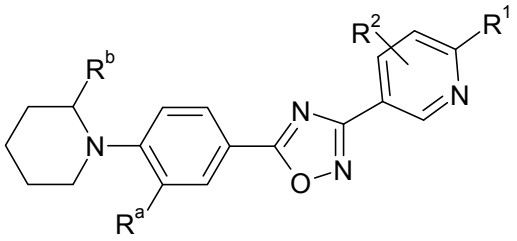
(Ib)



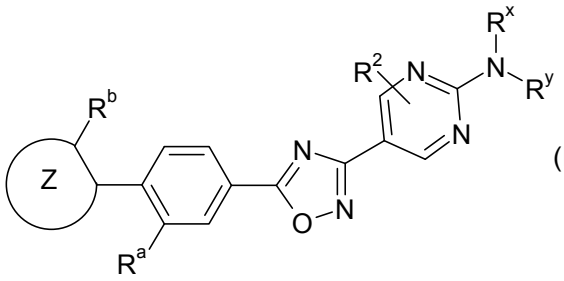
(Ic)



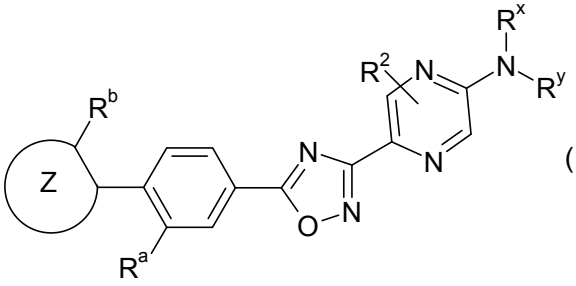
(Id)



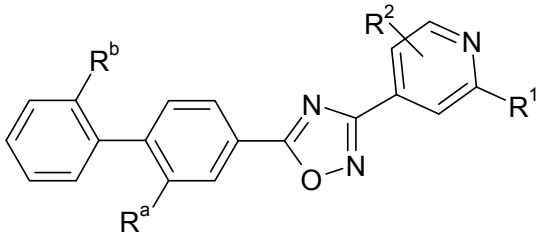
(Ie)



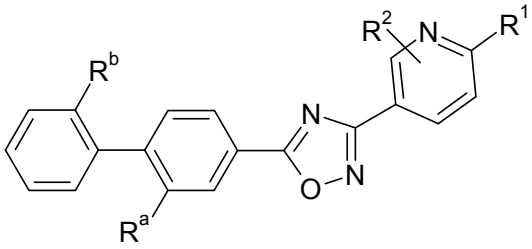
(If)



(Ig)



(Ih)

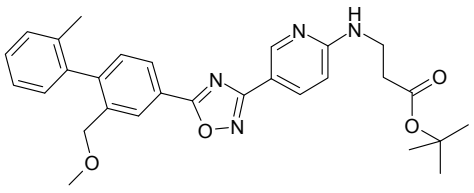
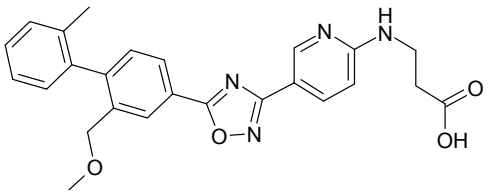
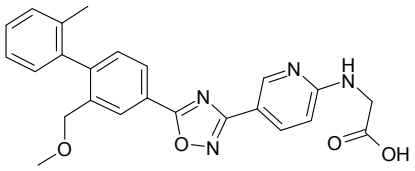
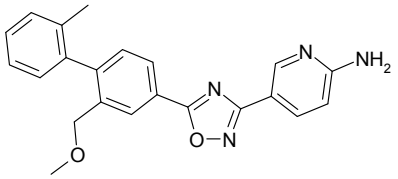
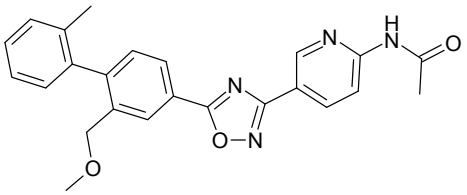
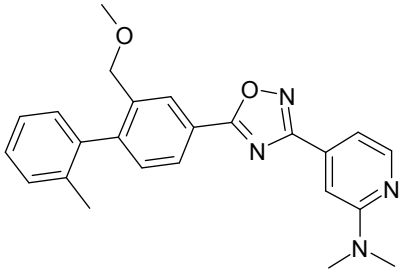


(Ii)

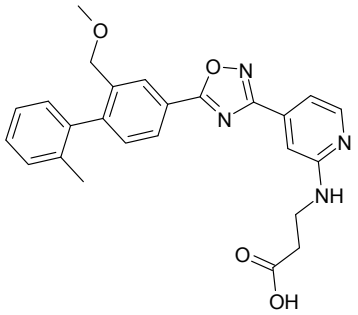
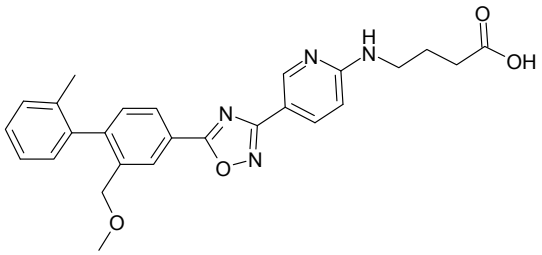
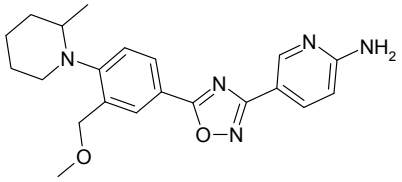
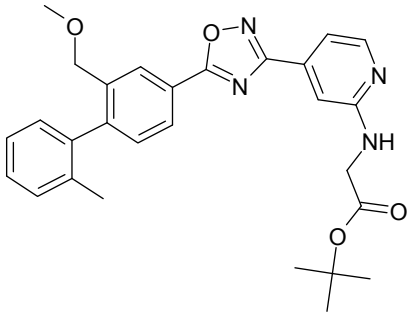
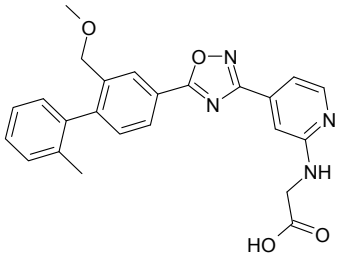
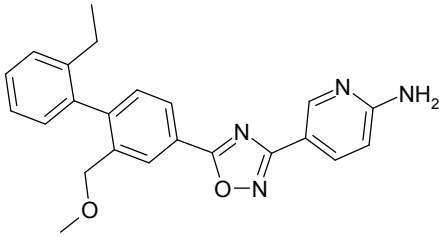
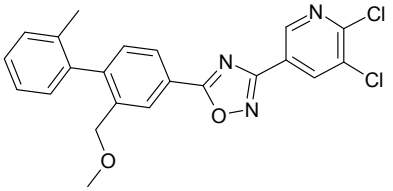
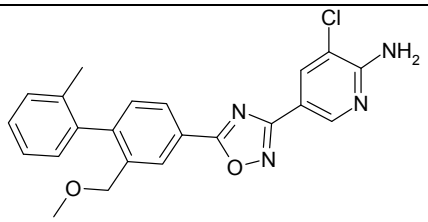
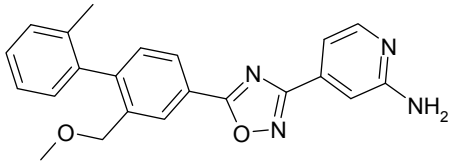
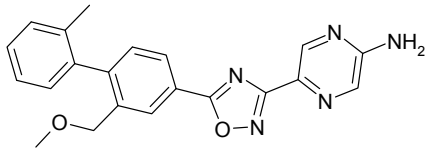
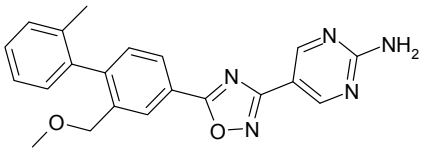
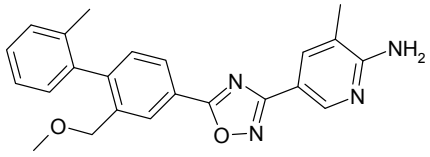
donde Z, R^a, R^b, R^1, R^2 son como se define en la reivindicación y donde R^x y R^y son independientemente entre sí H, $(CH_2)_nCO_2R^3$, A o alquilo C_{1-7}, donde n y R^3 son como se define en la reivindicación 1, o R^x y R^y juntos pueden formar un anillo, siendo un grupo Het, opcionalmente sustituido con CO_2R^3 y/o OR^3, y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 a 3 en el que R^a se selecciona entre los siguientes grupos: $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCF_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$.

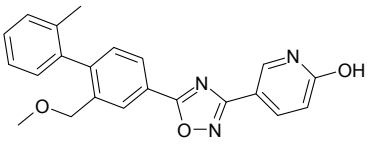
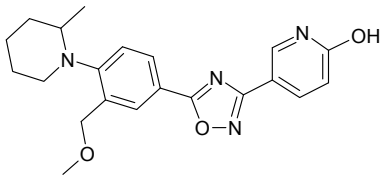
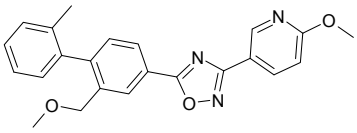
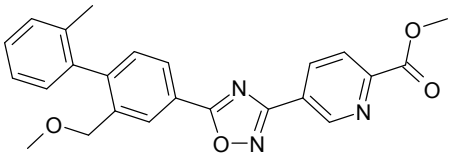
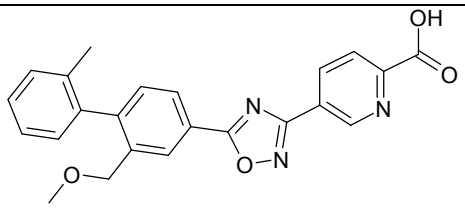
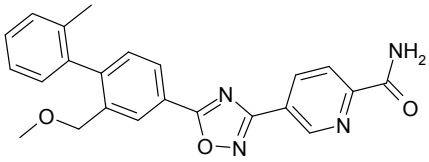
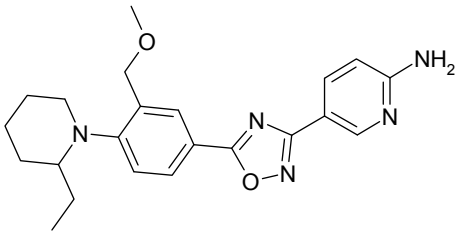
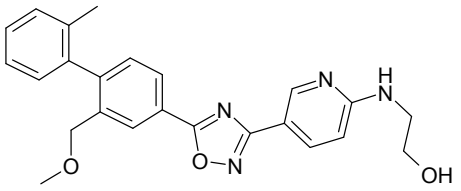
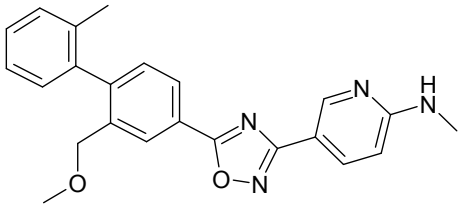
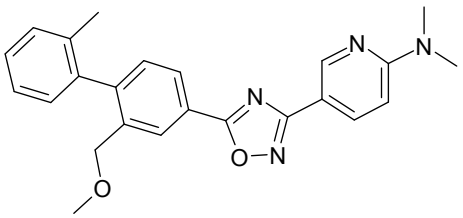
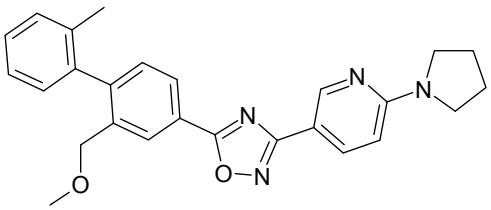
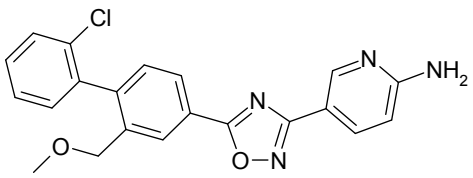
5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado entre el siguiente grupo:

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
1		2	
3		4	
5		6	

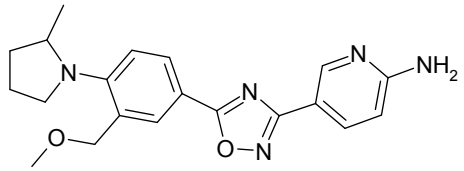
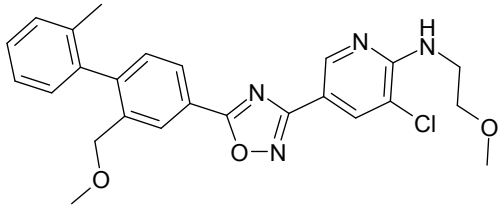
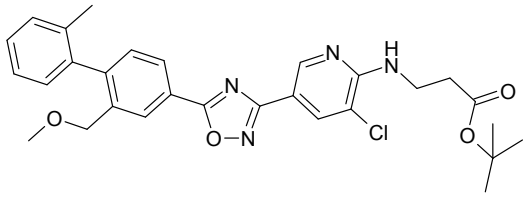
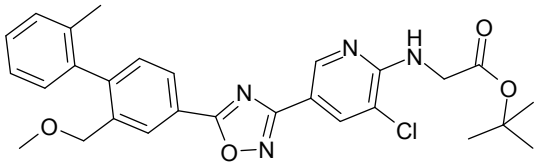
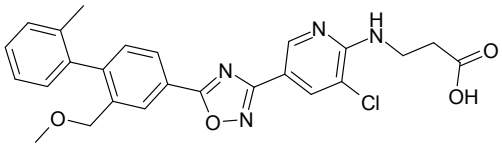
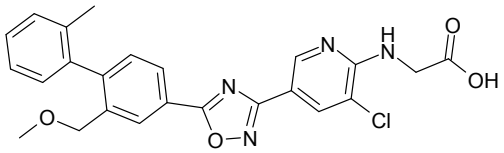
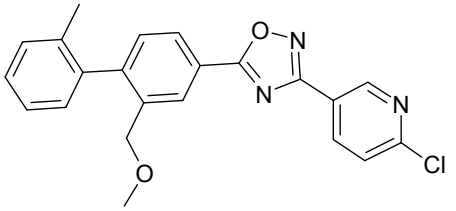
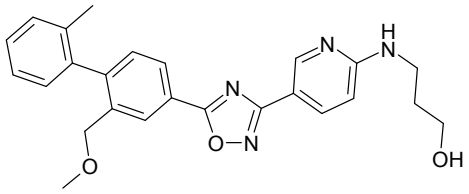
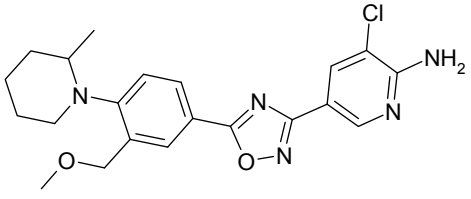
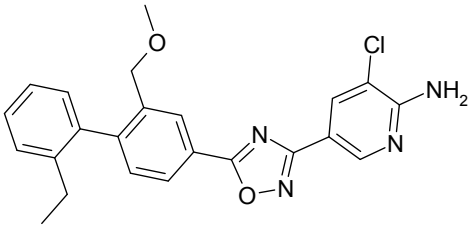
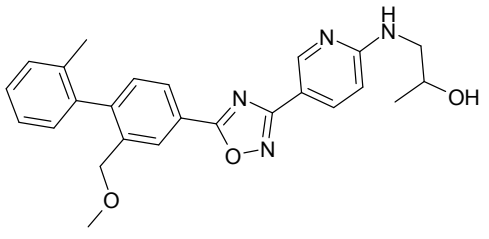
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

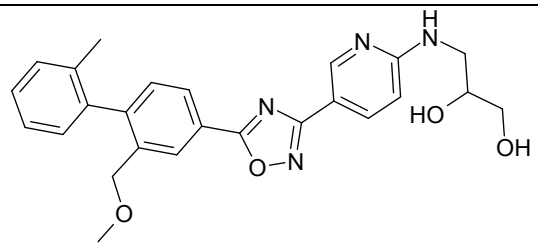
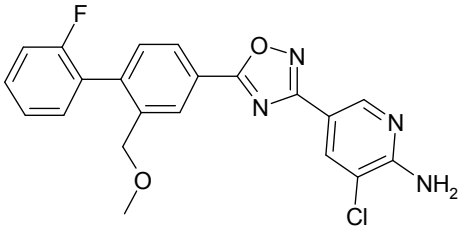
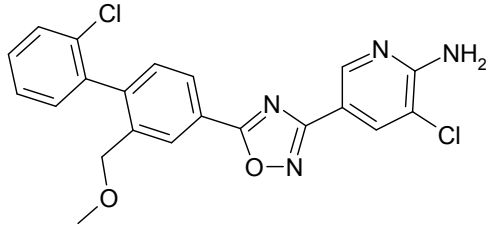
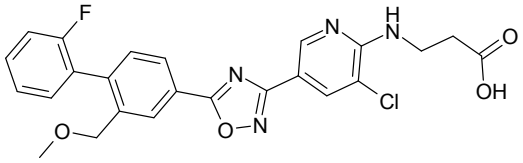
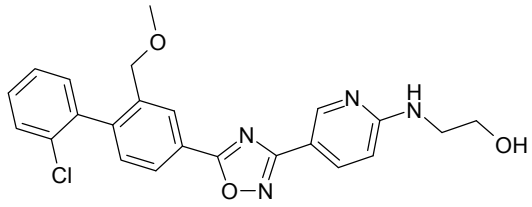
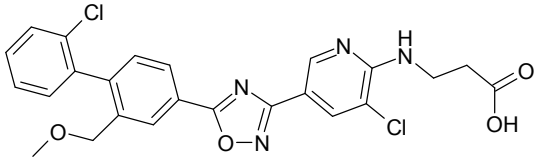
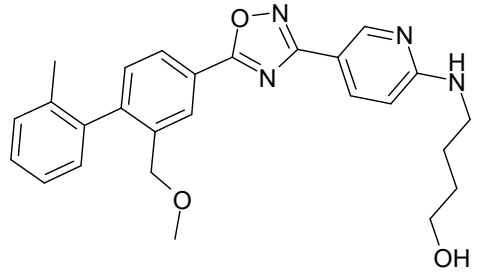
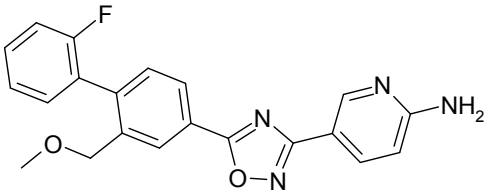
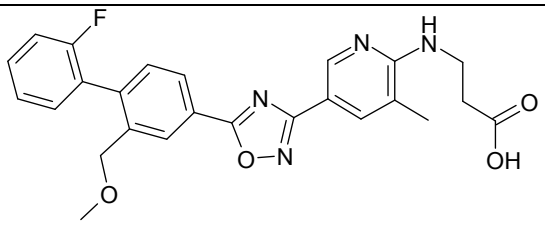
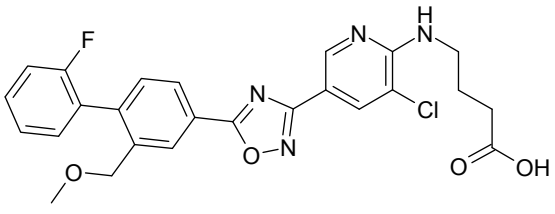
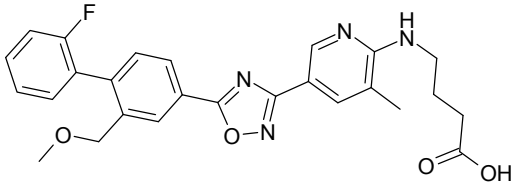
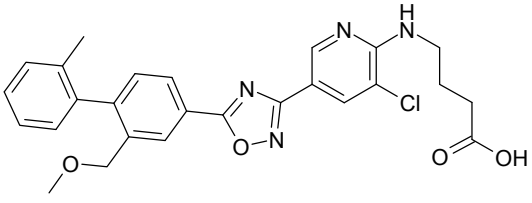
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

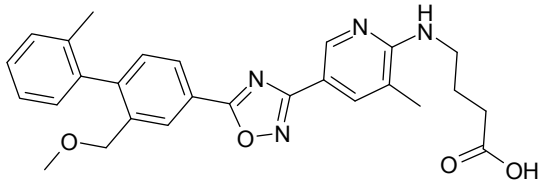
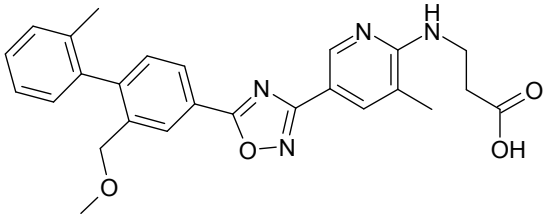
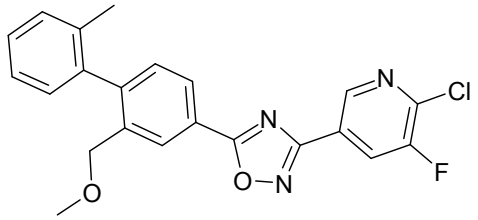
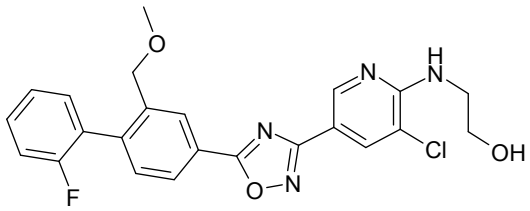
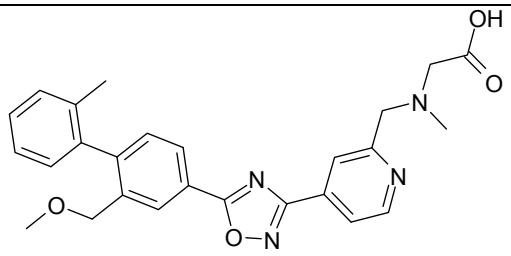
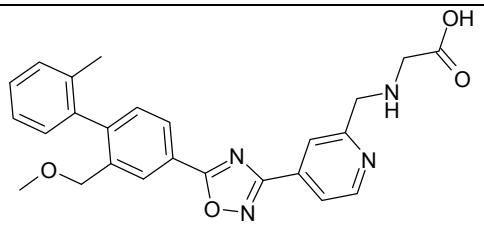
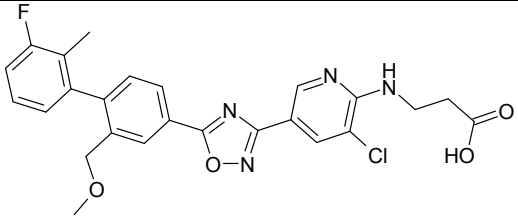
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
33		34	
35		36	
37		38	
40			
41		42	
43		44	

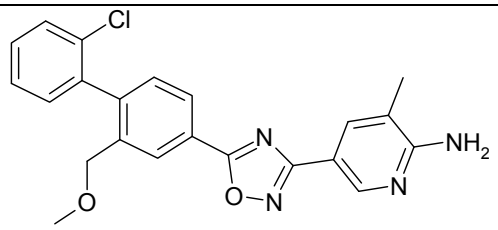
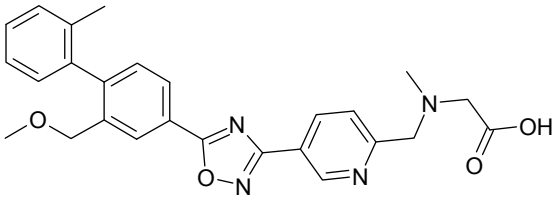
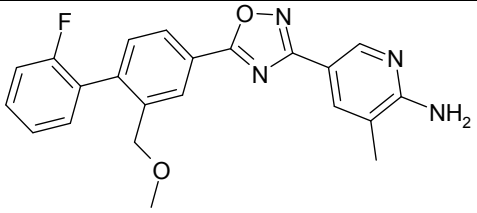
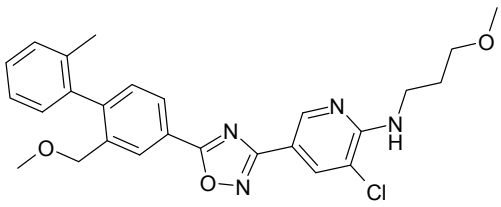
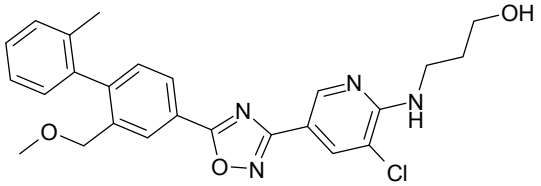
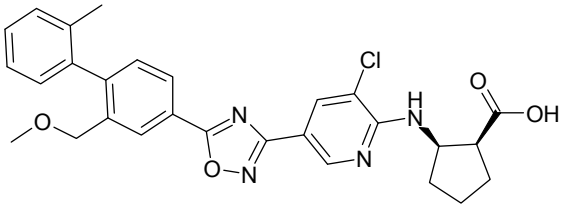
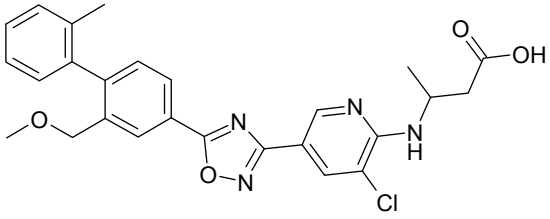
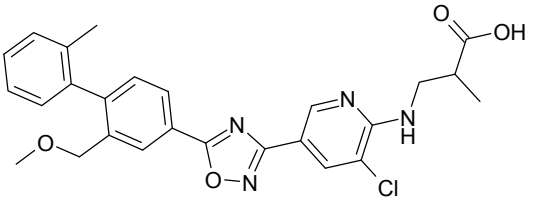
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

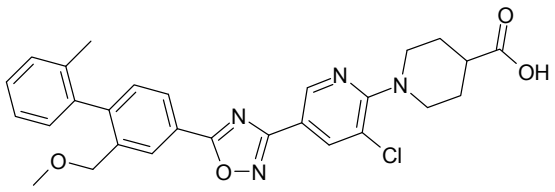
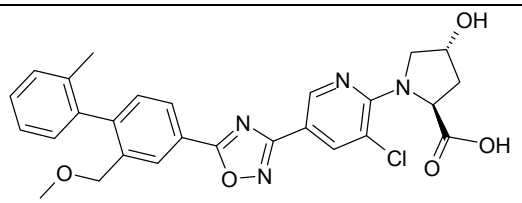
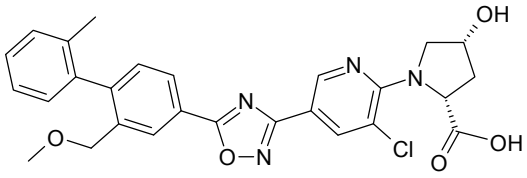
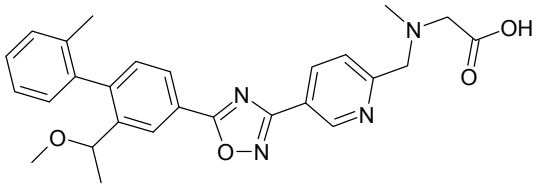
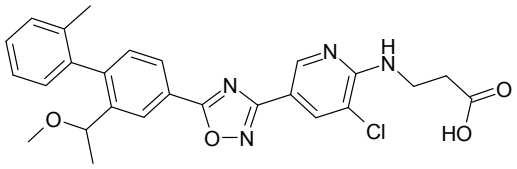
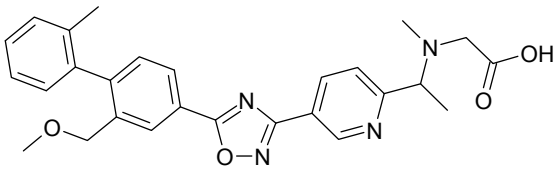
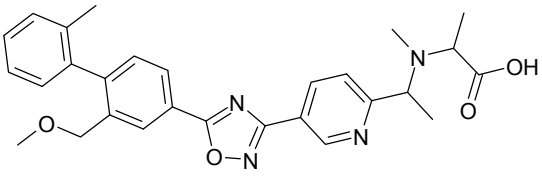
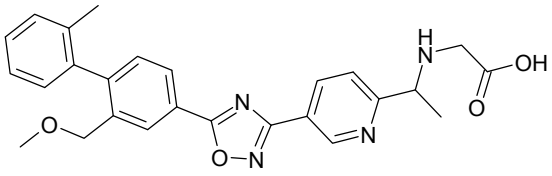
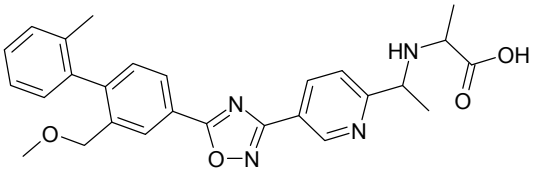
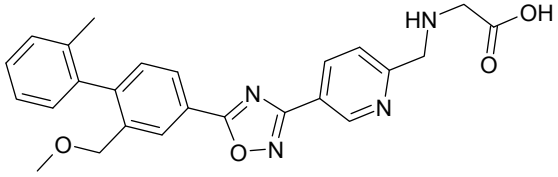
(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
57		58	
60			
62			
68			
69			
72			

(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
76			
78			
79			
82			
83		84	
85		86	

(continuación)

Ej.	Fórmula	Ej.	Fórmula
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.

7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo adicional.

8. Un kit que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 5 y/o tautómeros, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo adicional.

9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, y los solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento.

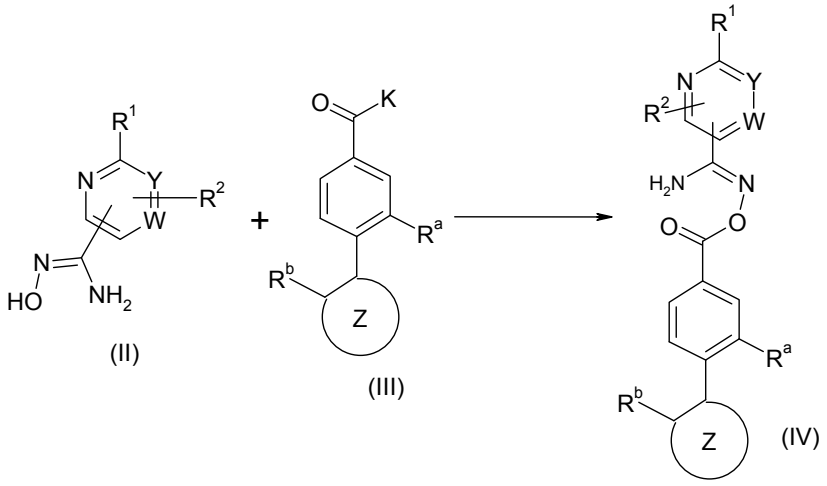
10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno asociado con la esfingosina 1-fosfato.

11. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 o 10, y las sales, tautómeros, solvatos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente útiles, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una anomalía inmunorreguladora.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad inflamatoria crónica o autoinmune seleccionada entre el grupo compuesto por: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, dermatitis atópica, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano, o enfermedad injerto contra huésped.

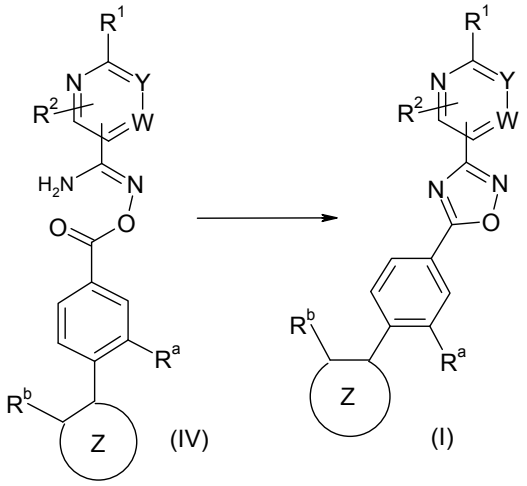
13. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las dos etapas siguientes:

i) Adición de amidoxima de arilo (II) con compuestos de fórmula (III)



y

ii) Ciclación de compuestos de fórmula (IV) para obtener compuestos de fórmula (I)



donde R^a, R^b, Y, W, R^1, R^2 y Z son como se define en la reivindicación 1 y donde K indica OH o Cl.

14. Un compuesto de fórmula (I) que tiene una EC_{50} en GTPS para la unión al receptor S_1P_1 por debajo de aproximadamente 5 μM.