

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 301**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 471/08** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2009 E 09744351 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2356113**

54 Título: **Compuestos de arilo con sustituyentes heterocíclicos como inhibidores HIF**

30 Prioridad:

**14.11.2008 DE 102008057343**  
**11.09.2009 DE 102009041242**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.06.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**  
**(100.0%)**  
**Alfred-Nobel-Strasse 10**  
**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HÄRTER, MICHAEL;**  
**BECK, HARTMUT;**  
**ELLINGHAUS, PETER;**  
**BERHOERSTER, KERSTIN;**  
**GRESCHAT, SUSANNE;**  
**THIERAUCH, KARL-HEINZ y**  
**SÜSSMEIER, FRANK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 538 301 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de arilo con sustituyentes heterocíclicos como inhibidores HIF

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos de arilo con sustituyentes heterocíclicos, a procedimientos para su preparación, a su uso para tratamiento y/o prevención de enfermedades y a su uso para la preparación de medicamentos para tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular para tratamiento y/o prevención de enfermedades hiperproliferativas y angiogénicas y para aquellas enfermedades que surgen de la adaptación metabólica a estados hipóxicos. Tales tratamientos se pueden llevar a cabo como monoterapia o también en combinación con otros medicamentos o medidas terapéuticas adicionales.

Las enfermedades cancerosas son la consecuencia de crecimiento celular incontrolado del tejido más diverso. En muchos casos las células nuevas penetran en el tejido existente (crecimiento invasivo), o metastatizan en órganos lejanos. Las enfermedades cancerosas tienen lugar en los órganos más diversos y a menudo tienen cursos de la enfermedad específicos del tejido. El término cáncer como término genérico describe por lo tanto un gran grupo de enfermedades definidas de diversos órganos, tejidos y tipos celulares.

En el año 2002 se diagnosticaron a 4,4 millones de personas en todo el mundo enfermedades tumorales de la mama, el intestino, los ovarios, el pulmón o la próstata. En el mismo año, se asume que aproximadamente 2,5 millones de muertes fueron consecuencia de estas enfermedades (Globocan 2002 Report). Solo en los EE.UU., durante el año 2005, se predijeron más de 1,25 millones de nuevos casos y más de 500.000 muertes por enfermedades cancerosas. La mayoría de estos nuevos casos se refieren a enfermedades cancerosas del intestino (~100.000), del pulmón (~170.000), de la mama (~210.000) y de la próstata (~230.000). Se supone un mayor incremento en enfermedades cancerosas de aproximadamente el 15% en los próximos 10 años (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005).

Los tumores en fases tempranas pueden eliminarse posiblemente mediante medidas quirúrgicas y de radioterapia. Los tumores que sufren metástasis en casos normales sólo pueden tratarse de forma paliativa con quimioterapéuticos. El objetivo aquí es lograr la combinación óptima de una mejora en la calidad de vida y la prolongación de la vida.

Las quimioterapias están frecuentemente compuestas de combinaciones de medicamentos citotóxicos. La mayoría de estas sustancias tienen como su mecanismo de acción la unión a tubulina, o hay compuestos que interaccionan con la formación y procesamiento de ácidos nucleicos. Más recientemente éstos incluyen también inhibidores enzimáticos, que interfieren con modificación de ADN epigenética o con progresión de ciclo celular (por ejemplo inhibidores de deacetilasa de histonas, inhibidores de quinasa de aurora). Dado que tales terapias son tóxicas, más recientemente el foco se ha incrementado en terapias dirigidas, en las que los procedimientos específicos en la célula se bloquean sin que haya una carga tóxica alta. Estos incluyen en particular inhibidores de quinasas que inhiben la fosforilación de receptores y las moléculas de transmisión de señales. Un ejemplo de éstos es el imatinib, que se emplea muy exitosamente para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML) y tumores estromales gastrointestinales (GIST). Ejemplos adicionales son sustancias que bloquean la quinasa de EGFR y HER2, tales como erlotinib, e inhibidores de la quinasa de VEGFR, tales como sorafenib y sunitinib, que se emplean en carcinomas de células renales, carcinomas de hígado y fases avanzadas de GIST.

La expectativa de vida de los pacientes de carcinoma colorrectal se ha prolongado sucesivamente con un anticuerpo dirigido contra VEGF. El bevacizumab inhibe el crecimiento de los vasos sanguíneos, que obstruye la expansión rápida de tumores dado que esta requiere conexión al sistema de vasos sanguíneos para un suministro y una eliminación que funcionen continuamente.

Un estímulo de la angiogénesis es la hipoxia, que se produce una y otra vez con tumores sólidos dado que el aporte sanguíneo es inadecuado debido al crecimiento no regulado. Si hay una falta de oxígeno, las células cambian su metabolismo de fosforilación oxidativa a glucólisis, de tal forma que el nivel de ATP en la célula se estabiliza. Este procedimiento está controlado por un factor de transcripción, que está regulado hacia niveles superiores dependiendo del contenido de oxígeno de la célula. Este factor de transcripción, llamado "factor inducido por hipoxia" (HIF) se elimina normalmente después de la traducción por degradación rápida y se evita el transporte dentro del núcleo de las células. Esto se lleva a cabo por hidroxilación de dos unidades de prolina en el dominio degradable de oxígeno (ODD) y una unidad de asparragina en la vecindad del extremo C terminal por las enzimas prolildeshidrogenasa y FIH ("factor que inhibe HIF"). Después de la modificación de las unidades de prolina, HIF puede degradarse con mediación por la proteína Hippel-Lindau (parte de un complejo ubiquitina-E3-ligasa) por medio del aparato proteasoma (Maxwell, Wiesener y col., 1999). En el evento de deficiencia de oxígeno no tiene lugar la degradación, la proteína está regulada hacia niveles superiores y conduce a la transcripción o bien al bloqueo de la transcripción de numerosas (más de 100) otras proteínas (Semenza y Wang, 1992; Wang y Semenza, 1995).

El factor de transcripción HIF está formado por la subunidad  $\alpha$  regulada y por una subunidad  $\beta$  constitutivamente

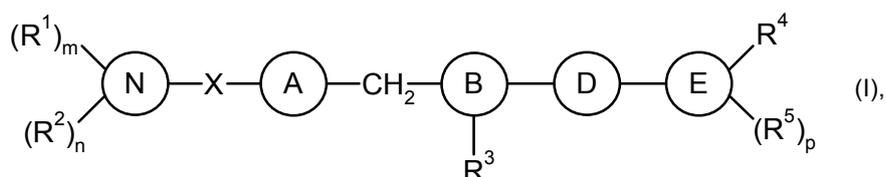
presente (ARNT, translocador nuclear de receptor de hidrocarburos de arilo). Hay tres especies diferentes de la subunidad  $\alpha$ ,  $1\alpha$ ,  $2\alpha$  y  $3\alpha$ , estando la última bastante asumida como un supresor (Makino, Cao y col., 2001). Las subunidades de HIF son proteínas de bHLH (hélice de bucle de hélice básica), que se dimerizan por medio de sus HLH y dominio PAS (Per-Arnt-Sim), que inician su actividad de transactivación (Jiang, Rue y col., 1996).

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

15 El objetivo de la presente invención fue por lo tanto proporcionar nuevos compuestos que actuaran como inhibidores de la acción de transactivación del factor de transcripción HIF y pudieran emplearse como tales para tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular de enfermedades hiperproliferativas y angiogénicas, tales como enfermedades cancerosas.

20 Se describen compuestos heteroarílicos multicíclicos sustituidos con estructuras parciales de pirrol, pirazol y/o oxadiazol y se describe el uso de estos compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades en numerosas formas en la literatura de patentes, así entre otros en los documentos EP 0 908 456-A1, WO 97/36881-A1, WO 01/12627-A1, WO 01/85723-A1, WO 02/100826-A2, WO 2004/014370-A2, WO 2004/014881-A2, WO 2004/014902-A2, WO 2004/035566-A1, WO 2004/058176-A2, WO 2004/089303-A2, WO 2004/089308-A2, WO 2005/070925-A1, WO 2006/114313-A1, WO 2007/002559-A1, WO 2007/034279-A2, WO 2008/004096-A1, WO 2008/024390-A2 y WO 2008/114157-A1. En los documentos WO 2005/030121-A2 y WO 2007/065010-A2 se reivindica el uso de ciertos derivados de pirazol para inhibición de la expresión de HIF y de genes regulados por HIF en células tumorales. En el documento WO 2008/141731-A2 se describen N-bencilpirazoles sustituidos con heteroarilo como inhibidores de la ruta de regulación de HIF para el tratamiento de enfermedades cancerosas. En el documento US 2008/0255211-A1 se divulgan 5-(1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazoles sustituidos con heteroarilo como moduladores de receptor de cannabinoides para tratamiento de diversas enfermedades. En el documento WO 2009/029632-A1 se describen derivados de isoxazol sustituidos por diarilo y derivados de 1,2,4-oxadiazol como inhibidores de monoamina oxidasa B para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas.

Objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula general (I)



en la que

35 el anillo

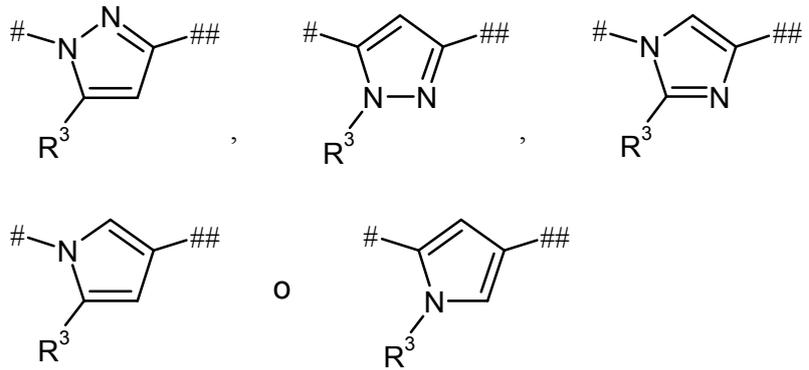


representa un anillo de fenilo o un anillo de piridilo,

el anillo



40 con el sustituyente  $R^3$  representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente  
y

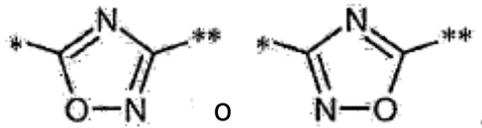
5 ## designa el punto de unión con el anillo

(D)

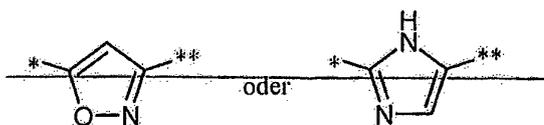
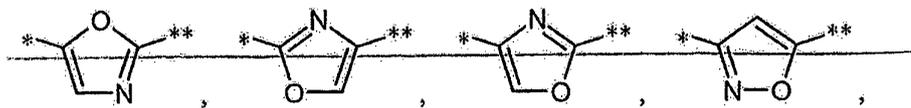
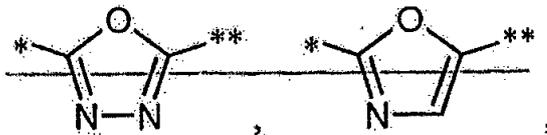
el anillo

(D)

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



10



15

en la que

\* designa el punto de unión con el anillo



y

5 \*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo



representa un anillo fenilo o un anillo piridilo,

10 el anillo



representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener uno o dos miembros de anillo hetero adicionales de la serie N, O, S y/o S(O)<sub>2</sub>,

15 X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ ,  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- $\blacklozenge$ , -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-,  $\blacklozenge$ -C(=O)-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$  o  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



y

20  $\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



q significa el número 0, 1 o 2

y

25 R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en los que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) pueden estar sustituidos con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

30 R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo <sup>(N)</sup>, seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

35 m representa el número 0, 1, 2, 3 o 4, en la que en el caso de que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca varias veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

- 5  $R^2$  representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo  $\textcircled{N}$ , seleccionado de la serie alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilcarbonilo ( $C_1-C_6$ ), alquilcarbonilo ( $C_1-C_6$ ), alquilsulfonilo ( $C_1-C_6$ ) y cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), en la que el grupo alquilo del alquilo ( $C_1-C_6$ ), el alquilcarbonilo ( $C_1-C_6$ ), el alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ) y el alquilsulfonilo ( $C_1-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ ),
- 10  $n$  representa el número 0 o 1 o también, si el aza-heterociclo  $\textcircled{N}$  contiene átomos de N adicionales como miembros de anillo, el número 2, en la que en el caso de que el sustituyente  $R^2$  aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,
- $R^3$  representa metilo, etilo o trifluorometilo,
- 15  $R^4$  representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, pentafluorotio, alquilo ( $C_1-C_6$ ), trialquilsililo ( $C_1-C_4$ ),  $-OR^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-N(R^7)-C(=O)-R^8$ ,  $-N(R^7)-C(=O)-OR^8$ ,  $-N(R^7)-S(=O)_2-R^8$ ,  $-C(=O)-OR^7$ ,  $-C(=O)-NR^7R^8$ ,  $-SR^7$ ,  $-S(=O)-R^7$ ,  $-S(=O)_2-R^7$ ,  $-S(=O)_2-NR^7R^8$ ,  $-S(=O)(=NH)-R^7$ ,  $-S(=O)(=NCH_3)-R^7$ , cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- 20 en la que el alquilo ( $C_1-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie  $-OR^7$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-N(R^7)-C(=O)-R^8$ ,  $-N(R^7)-C(=O)-OR^8$ ,  $-C(=O)-OR^7$ ,  $-C(=O)-NR^7R^8$ , cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros
- y en la que
- 25 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ), alquilcarbonilamino ( $C_1-C_4$ ), alcocarbonilamino ( $C_1-C_4$ ), alquilcarbonilo ( $C_1-C_4$ ) y alcocarbonilo ( $C_1-C_4$ )
- y
- 30 los grupos heteroarilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y trifluorometoxi, en la que los sustituyentes alquilo ( $C_1-C_4$ ) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), trifluorometoxi, alquilcarbonilo ( $C_1-C_4$ ), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo ( $C_1-C_4$ ) o dialquilaminocarbonilo ( $C_1-C_4$ ) o hasta tres veces con flúor,
- y en la que
- 35  $R^7$  y  $R^8$ , independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en la que el alquilo ( $C_1-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y heterociclilo de 4 a 6 miembros
- y
- 40 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ), alquilcarbonilamino ( $C_1-C_4$ ), alcocarbonilamino ( $C_1-C_4$ ), alquilcarbonilo ( $C_1-C_4$ ) y alcocarbonilo ( $C_1-C_4$ ),
- o
- 45  $R^7$  y  $R^8$ , en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie constituida por N, O, S o  $S(O)_2$  y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, por un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ), alquilcarbonilo ( $C_1-C_4$ ) y alcocarbonilo ( $C_1-C_4$ ),
- 50

R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo e hidroxilo y

p representa el número 0, 1 o 2

5 en la que en el caso de que el sustituyente R<sup>5</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización alternativa dentro del objeto de la invención descrito anteriormente comprende compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

15 y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 m representa el número 0, 1, 2, 3 o 4, en la que en el caso de que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca varias veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes, y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

25 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros

y en la que

30 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcóxicarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

35 los grupos heteroarilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi

y en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados dados anteriormente

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos incluidos en la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas más adelante y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en el caso de que los compuestos incluidos en la fórmula (I) y mencionados más adelante no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en formas estereoméricas (enantiómeros, diastereómeros), dependiendo de su estructura. La invención, por lo tanto, incluye los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas particulares. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes pueden ser aislados de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de una manera conocida; para ello se usan preferentemente procedimientos cromatográficos, en particular cromatografía HPLC en una fase acquiral o quiral.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención incluye todas las formas tautómeras.

Las sales preferentes en el contexto de la presente invención son las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Las sales que no son adecuadas por sí mismas para usos farmacéuticos pero se pueden usar, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención están también incluidas.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos de ácidos minerales, de carboxílicos y de ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico y ácido 4-sulfamoilbenzoico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de los compuestos de la invención tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio), y sales de amonio derivadas de amonio o de aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilenodiamina y N-metilpiperidina.

Los solvatos, en el contexto de la invención, se designan como aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son solvatos preferentes en el contexto de la presente invención.

Los N-óxidos de anillos de piridilo y los agrupamientos de amina cíclica terciaria incluidos en compuestos de acuerdo con la invención están incluidos de forma similar en la presente invención.

Además, la presente invención incluye también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" designa aquí compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos pero se convierten (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique lo contrario:

Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 o, respectivamente, de 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

Alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 o, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono que está unido por medio de un grupo carbonilo [-C(=O)-]. Es preferente un grupo alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: acetilo, propionilo, *n*-butirilo, *iso*-butirilo, *n*-pentanoilo, pivaloilo, *n*-hexanoilo y *n*-heptanoilo.

Alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 o, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono que está unido por medio de un grupo sulfonilo [-S(=O)<sub>2</sub>-]. Es preferente un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: metil-sulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, *n*-pentilsulfonilo y *n*-hexilsulfonilo.

Tri-alquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representa en el contexto de la invención un grupo sililo que tiene tres sustituyentes alquilo de

cadena lineal o ramificados idénticos o diferentes, cada uno de los cuales contiene de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: trimetilsililo, *terc*-butil-dimetilsililo y triisopropilsililo.

5 Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan, en el contexto de la invención, un radical alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 o, respectivamente, de 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un radical alcoxi de cadena lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, neopentoxi, *n*-hexoxi, 2-hexoxi y 3-hexoxi.

10 Alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan en el contexto de la invención un radical alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 o, respectivamente, 1 a 4 átomos de carbono que está unido por medio de un grupo carbonilo [-C(=O)-]. Es preferente un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *n*-pentoxicarbonilo y *n*-hexoxicarbonilo.

15 Monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan, en el contexto de la invención, un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 o, respectivamente, de 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un radical monoalquilamino de cadena lineal o ramificado que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino y *n*-hexilamino.

20 Dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) representan, en el contexto de la invención, un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados que contienen de 1 a 6 o, respectivamente, de 1 a 4 átomos de carbono. Son preferentes los radicales dialquilamino de cadena lineal o ramificados que tengan en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N*-isopropil-*N-n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N-n*-butil-*N*-metilamino, *N-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-pentilamino y *N-n*-hexil-*N*-metilamino.

25 Mono- o dialquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el contexto de la invención, representa un grupo amino que está unido por medio de un grupo carbonilo [-C(=O)-] y que tiene un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado o, respectivamente, dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados idénticos o diferentes, que tienen en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar:

30 Metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, *n*-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *n*-butilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N-n*-propilaminocarbonilo, *N*-isopropil-*N*-metilaminocarbonilo, *N,N*-diisopropilaminocarbonilo, *N-n*-butil-*N*-metilaminocarbonilo y *N-terc*-butil-*N*-metilaminocarbonilo.

35 Alquilcarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el contexto de la invención, representa un grupo amino con un sustituyente alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo y está unido al átomo de N por medio del grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: acetilamino, propionilamino, *n*-butirilamino, *iso*-butirilamino, *n*-pentanoilamino y pivaloilamino.

40 Alquilcarboniloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el contexto de la invención, representa un radical oxo con un sustituyente alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alquilo y está unido al átomo de O por medio del grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: acetoxi, propionoxi, *n*-butiroxi, *iso*-butiroxi, *n*-pentanoiloxi y pivaloiloxi.

45 Alcoxicarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el contexto de la invención, representa un grupo amino con un sustituyente alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi y está unido al átomo de N por medio del grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, *n*-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, *n*-butoxicarbonilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

Cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) representan, en el contexto de la invención, un grupo cicloalquilo monocíclico saturado que tiene de 3 a 6 o, respectivamente, de 3 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente, se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

50 Heterocíclico de 4 a 6 miembros y heterocíclico de 4 o 5 miembros, en el contexto de la invención, representa un heterocíclico monocíclico, saturado con 4 a 6 o, respectivamente, 4 o 5 átomos de anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O, S y/o S(O)<sub>2</sub> y está unido por medio de un átomo de carbono de anillo u dado el caso por medio de un átomo de nitrógeno de anillo. Es preferente un heterocíclico de 4 o 5 miembros con un heteroátomo de anillo de la serie N, O o S y un heterocíclico de 6 miembros con uno o dos heteroátomos de

anillo de la serie N, O y/o S. Pueden mencionarse a modo de ejemplo y preferentemente: azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, tiolano, 1,1-dioxidotiolano, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, morfolino, tiomorfolino y 1,1-dioxidotiomorfolino. Azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino y tiomorfolino son preferentes.

Un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros, en el contexto de la invención, representa un heterociclo saturado, mono- u dado el caso bicíclico, con 4 a 10 átomos de anillo en total, que contiene al menos un átomo de nitrógeno de anillo y además puede contener uno o dos heteroátomos de anillo adicionales de la serie N, O, S y/o S(O)<sub>2</sub> y está unido por medio de un átomo de carbono de anillo u dado el caso por medio de un átomo de nitrógeno de anillo. Es preferente un aza-heterociclo de 4 a 10-miembros que contenga al menos un átomo de nitrógeno de anillo y además pueda contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>. A modo de ejemplo y preferentemente, pueden mencionarse: azetidino, pirrolidino, pirazolidino, 1,3-oxazolidino, 1,3-tiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino, hexahidroazepino, hexahidro-1,4-diazepino, octahidroazocino, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidroisoindolilo, octahidropirrol[3,2-b]piridilo, octahidropirrol[3,4-b]piridilo, octahidropirrol[3,4-c]piridilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazino, decahidroisoquinolino, octahidropirido[1,2-a]pirazino, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.0]heptilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo y 9-azabicyclo[3.3.1]nonilo.

Un Heteroarilo de 5 o 6-miembros, en el contexto de la invención, representa un radical heterociclilo aromático (heteroaromático) que tiene 5 o, respectivamente, 6 átomos de anillo en total que contiene hasta tres heteroátomos de anillo idénticos o diferentes de la serie N, O y/o S y está unido por medio de un átomo de carbono de anillo u dado el caso por medio de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente, pueden mencionarse: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, pirazino y triazino. Son preferentes los radicales heteroarilo de 5 o 6-miembros que tienen hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, tales como, por ejemplo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino y pirazino.

Un Halógeno, en el contexto de la invención, incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes cloro, flúor o bromo, particularmente preferentes flúor o cloro.

Un sustituyente oxo en el contexto de la invención representa un átomo de oxígeno, que está unido a un átomo de carbono por medio de un enlace doble.

Si los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono- o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención, para todos los radicales que aparezcan varias veces, el significado de los mismos es independiente entre sí. Es preferente la sustitución por uno o por dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes. Es particularmente preferente la sustitución por uno o por dos sustituyentes idénticos o diferentes.

Objeto de la presente invención son en particular aquellos compuestos de la fórmula general (I) en los que el anillo



representa un anillo de fenilo o de piridilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a átomos de carbono de anillo



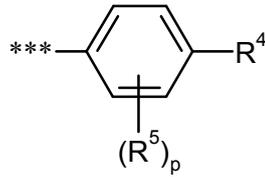
en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

y

el anillo



con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

5 \*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que son preferentes en el contexto de la presente invención son aquellos en los que el anillo

(A)

10

representa un anillo de piridilo y los grupos adyacentes X y  $CH_2$  están unidos a átomos de carbono de anillo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

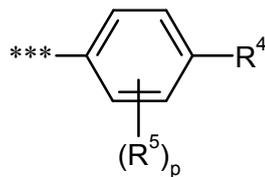
y

el anillo

(E)

15

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

20

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos preferentes de la fórmula (I) son también aquellos en los que el anillo

(A)

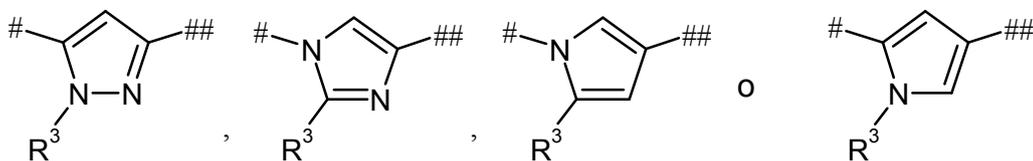
25

representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y  $CH_2$  están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

el anillo

(B)

con el sustituyente  $R^3$  representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

- 5 # designa el punto de unión con el grupo  $CH_2$  adyacente  
y  
## designa el punto de unión con el anillo

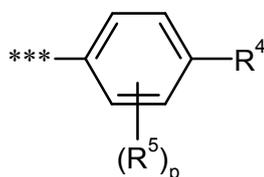
(D)

y

- 10 el anillo

(E)

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

- 15 \*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

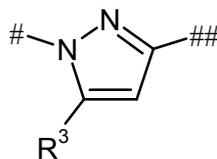
Los compuestos de la fórmula (I) que también son preferentes son aquellos en los que el anillo

(A)

- 20 representa un anillo fenilo y los grupos adyacentes X y  $CH_2$  están unidos a este anillo fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,  
el anillo

(B)

con el sustituyente  $R^3$  representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente  
y

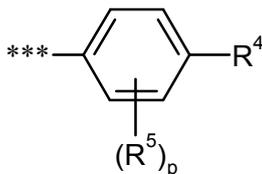
5 ## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(E)

con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



10

en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo

(N)

15

seleccionado de la serie ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo (N), seleccionado de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

25

en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

y

30

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino,

monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

m representa el número 0, 1, 2, 3 o 4, en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca varias veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

y

5 n representa el número 0 o 1 o además, si el aza-heterociclo



contiene átomos de N adicionales como miembros de anillo, el número 2,

en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>2</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

10 en la que la suma de m y n no es igual al número 0,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización alternativa dentro de la realización descrita comprende por último compuestos de la fórmula (I) en los que

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



15 seleccionado de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y

20 el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

m representa el número 0, 1, 2, 3 o 4, en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca varias veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes y

25 n representa el número 0 o 1 o además, si el aza-heterociclo



contiene átomos de N adicionales como miembros de anillo, el número 2,

en la que en el caso en el que sustituyente R<sup>2</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

30 en los que la suma de m y n no es igual al número 0,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que son particularmente preferentes en el contexto de la presente invención son aquellos en los que el anillo

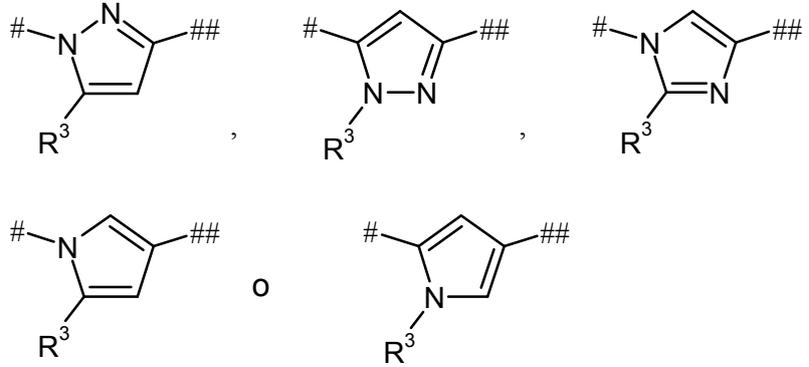


35 representa un anillo de piridilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a átomos de carbono de anillo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

el anillo

(B)

con el sustituyente  $R^3$  representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

- 5 # designa el punto de unión con el grupo  $CH_2$  adyacente  
y  
## designa el punto de unión con el anillo

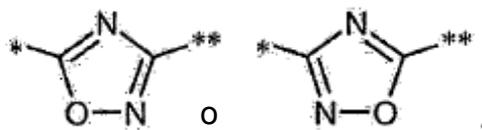
(D)

el anillo

(D)

10

representa un anillo heteroarílico de la fórmula



en la que

- \* designa el punto de unión con el anillo

(B)

15

y

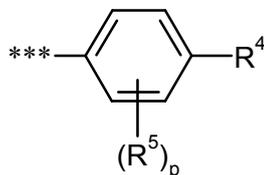
- \*\* designa el punto de unión con el anillo

(E)

el anillo

(E)

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

5 \*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(N)

10 representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o  $S(O)_2$ ,

X representa un enlace o  $\blacklozenge-(CH_2)_q-N(R^6)-\blacklozenge$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  o  $\blacklozenge-N(R^6)-C(=O)-\blacklozenge$ ,

en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(N)

15

y

$\blacklozenge\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(A)

q significa el número 0, 1 o 2

20

y

$R^6$  designa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

$R^1$  representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo

(N)

25 seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ) y cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

en la que el alquilo ( $C_1-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ ) y hasta tres veces con flúor

y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

m representa el número 0, 1 o 2,

5 en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



10 seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

15 el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

n representa el número 0 o 1,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o trifluorometilo,

20 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NH)-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

25 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros y

en la que los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

30 el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi

35 en la que los sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, acetoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo o hasta tres veces con flúor,

y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

40 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

y

45 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro y metilo

y

p representa el número 0 o 1,

10 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización alternativa dentro de la realización descrita comprende por último compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



15 seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

20 y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 m representa el número 0, 1 o 2, en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

y

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

30 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros

y en la que

35 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

40 el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi

y en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados dados en esta realización últimamente descrita, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que también son particularmente preferentes son aquellos en los que el anillo

(A)

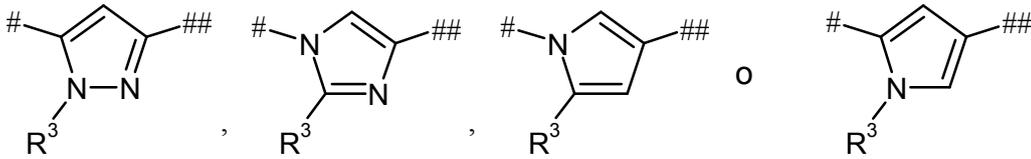
representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro.

el anillo

(B)

5

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente

10 y

## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(D)

15

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

20 y

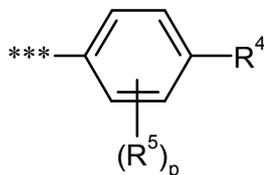
\*\* designa el punto de unión con el anillo

(E)

el anillo

(E)

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

5 \*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(N)

10 representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o  $S(O)_2$ ,

X representa un enlace o  $\blacklozenge-(CH_2)_q-N(R^6)-\blacklozenge$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  o  $\blacklozenge-N(R^6)-C(=O)-\blacklozenge$ , en los que  
 $\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(N)

15 y  
 $\blacklozenge\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(A)

q significa el número 0, 1 o 2 y

$R^6$  significa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

20  $R^1$  representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo

(N)

seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ) y cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

25 en la que el alquilo ( $C_1-C_4$ ), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ ) y hasta tres veces con flúor y

el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ ),

m representa el número 0, 1 o 2, en la que en el caso de que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



5 seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 n representa el número 0 o 1,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NH)-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

20 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros

y en la que

25 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

30 el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi

en la que los sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, acetoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo o hasta tres veces con flúor,

y en la que

35 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

40 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro y metilo y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización alternativa dentro de la realización descrita comprende por último compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

m representa el número 0, 1 o 2, en la que en el caso de que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes, y

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros

y en la que

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y

el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi

y en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados dados en esta realización últimamente descrita,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que también son particularmente preferentes son aquellos en los que el anillo

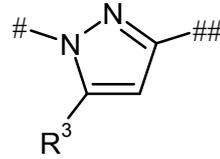


representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro.

el anillo



con el sustituyente  $R^3$  representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo  $CH_2$  adyacente

5 y

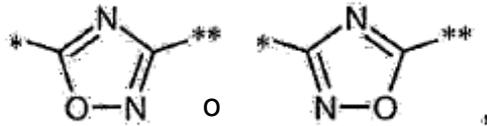
## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(D)

10 representa un anillo heteroarílico de la fórmula



en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

15 y

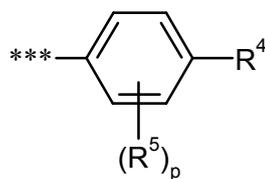
\*\* designa el punto de unión con el anillo

(E)

el anillo

(E)

20 con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo



5 representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>,

X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ , -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



10

y

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



q significa el número 0 o 1 o 2 y

15 R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



20 seleccionado de la serie ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo , seleccionada de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

30 en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

35 el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

m representa el número 0, 1 o 2, en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

- n representa el número 0 o 1,  
 en la que la suma de m y n es igual al número 1, 2 o 3,
- R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o trifluorometilo,
- 5 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NH)-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros
- 10 y en la que  
 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)
- 15 y  
 el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi
- 20 en la que los sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, acetoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo o hasta tres veces con flúor,
- 25 y en la que  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros,
- en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros
- 30 y  
 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)
- 35 o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro y metilo y
- p representa el número 0 o 1,  
 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 40 Una realización alternativa dentro de la realización descrita comprende por último compuestos de la fórmula (I) en la que
- R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez,

puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

y

5 el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

m representa el número 0, 1 o 2,

en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

10 n representa el número 0 o 1,

en la que la suma de m y n es igual al número 1, 2 o 3,

y

15 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros

y en la que

20 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi

25 y en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados dados en esta realización últimamente descrita,

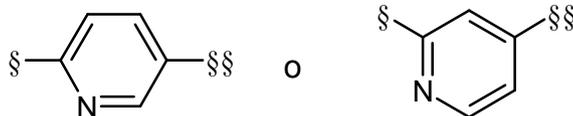
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que son muy particularmente preferentes en el contexto de la presente invención son aquellos en los que el anillo

30



representa un anillo de piridilo de la fórmula



en la que

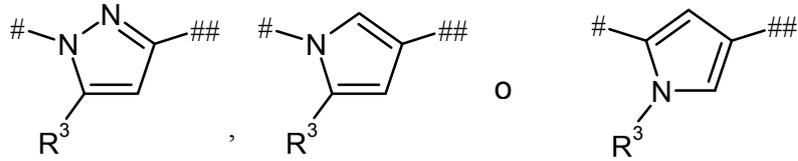
§ designa el punto de unión con el grupo X adyacente

35 y

§§ designa el punto de unión con el grupo adyacente el anillo



con el sustituyente  $R^3$  representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo  $CH_2$  adyacente

5 y

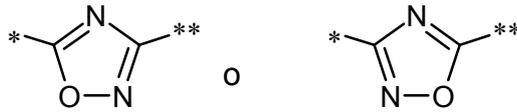
## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(D)

10 representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

15 y

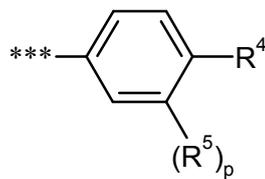
\*\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

el anillo

(E)

20 con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo



5 representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>,

X representa un enlace o  $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---N}(\text{R}^6)\text{---}$ ,  $\text{---C(=O)---}$  o  $\text{---N}(\text{R}^6)\text{---C(=O)---}$ , en los que

♦ designa el punto de unión con el anillo



10

y

♦♦ designa el punto de unión con el anillo



q significa el número 0, 1 o 2 y

15 R<sup>6</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

20 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



25

seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

30 en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

n representa el número 0 o 1,

R<sup>3</sup> representa metilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -

OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

5 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

10 en la que el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi,

y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

15 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi,

20 o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25

R<sup>5</sup> representa flúor, y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 Una realización alternativa dentro de la realización descrita comprende por último compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

35 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1, y

40 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

y en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados dados en esta realización últimamente descrita,

5 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

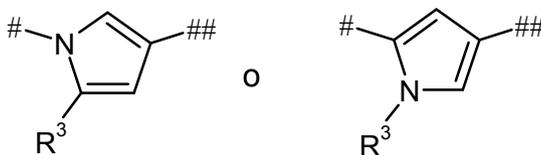
Los compuestos de la fórmula (I) que también son muy particularmente preferentes son aquellos en los que el anillo

(A)

10 representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro, el anillo

(B)

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

15 # designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente

y

## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(D)

20

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

25 \* designa el punto de unión con el anillo

(B)

y

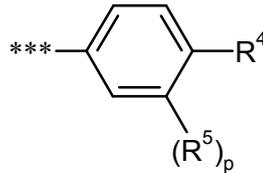
\*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo



5 con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



10 el anillo



representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>.

15 X representa un enlace o  $\text{--}(\text{CH}_2)_q\text{--N}(\text{R}^6)\text{--}$  o  $\text{--C(=O)--N}(\text{R}^6)\text{--C(=O)--}$ , en los que

♦ designa el punto de unión con el anillo



y

♦♦ designa el punto de unión con el anillo



20 q significa el número 0, 1 o 2

y

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



25 seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo, en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su

vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



5 seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

10 en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterocicilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

n representa el número 0 o 1,

R<sup>3</sup> representa metilo,

15 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

20 los grupos cicloalquilo y heterocicilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

en la que el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionado, a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi,

25 y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor

30 y

los grupos cicloalquilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi,

o

35 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

40 R<sup>5</sup> representa flúor,

y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización alternativa dentro de la realización descrita comprende por último compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



5 seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

10 m representa el número 0 o 1, y

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

15 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

y en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados dados en esta realización últimamente descrita,

20 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que también son muy particularmente preferentes son aquellos en los que el anillo

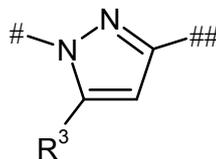


25 representa un anillo fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

el anillo



con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



30 en la que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente y

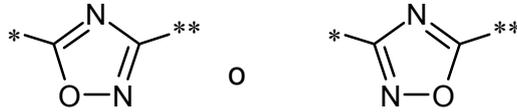
## designa el punto de unión con el anillo



el anillo

(D)

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



5

en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

y

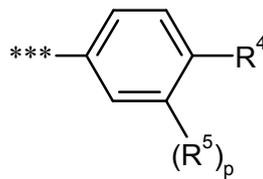
10 \*\* designa el punto de unión con el anillo

(E)

el anillo

(E)

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



15

en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(N)

20

representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>.

X representa un enlace o  $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-N(R}^6\text{)-}$  o  $\text{-C(=O)-}$  o  $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-}$ , en los que

25 ♦ designa el punto de unión con el anillo

(N)

y

♦♦ designa el punto de unión con el anillo

(A)

5 q significa el número 0, 1 o 2

y

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo

(N)

10 seleccionado de la serie ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, ciclopropilo y ciclobutilo, en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo

(N)

15 seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

20 en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

n representa el número 0 o 1,

en las que la suma de m y n equivale al número 1 o 2,

R<sup>3</sup> representa metilo,

25 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

30 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

35 en la que el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionado, a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi,

y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o

cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor

y

5 los grupos cicloalquilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi,

o

10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa flúor,

15 y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una realización alternativa dentro de la realización descrita comprende por último compuestos de la fórmula (I) en la que

20 R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, ciclopropilo y ciclobutilo,

25 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

n representa el número 0 o 1,

en la que la suma de m y n es igual al número 1 o 2, y

30 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

35 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

y en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> tienen los significados dados en esta realización últimamente descrita,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 Una realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que, en la definición del grupo X,

q representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que son preferentes en particular en el contexto de la presente invención son aquellos en los que el anillo

(A)

5 representa un anillo de piridilo de la fórmula



en la que

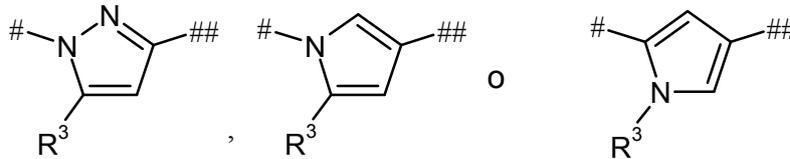
§ designa el punto de unión con el grupo X adyacente y

§§ designa el punto de unión con el grupo adyacente

10 el anillo

(B)

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

15 # designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente y

## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(D)

20 representa un anillo heteroarílico de la fórmula



en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

y

\*\* designa el punto de unión con el anillo

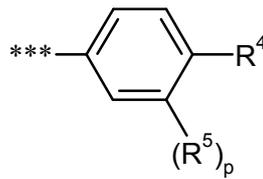


el anillo



5

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



10

el anillo



representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o  $S(O)_2$ .

15

X representa un enlace o  $\text{---(CH}_2\text{)}_q\text{---N(R}^6\text{)---}$ ,  $\text{---C(=O)---}$  o  $\text{---N(R}^6\text{)---C(=O)---}$ , en los que

♦ designa el punto de unión con el anillo



y

20

♦♦ designa el punto de unión con el anillo



q significa el número 0 o 1

y

$R^6$  significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

25

$R^1$  representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo, en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

5 m representa el número 0 o 1,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

10 en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

n representa el número 0 o 1,

15 R<sup>3</sup> representa metilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

20 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

25 en la que el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionado, a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi, y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

30 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi,

35 o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

40

R<sup>5</sup> representa flúor,

y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que se prefieren también en particular son aquellos en los que el anillo

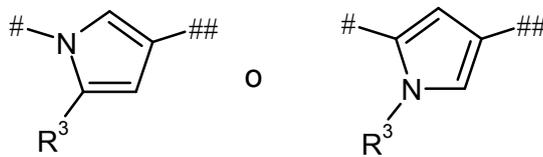
(A)

representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

5 el anillo

(B)

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

10 # designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente

y

## designa el punto de unión con el anillo

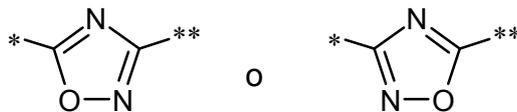
(D)

el anillo

15

(D)

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

20

(B)

y

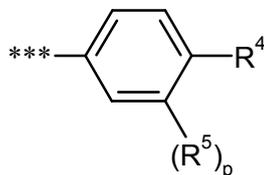
\*\* designa el punto de unión con el anillo

(E)

el anillo

(E)

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

5 \*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(N)

10 X representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicionales de la serie N, O, S o  $S(O)_2$ ,

X representa un enlace o  $\blacklozenge-(CH_2)_q-N(R^6)-\blacklozenge$ ,  $-C(=O)-\blacklozenge$  o  $\blacklozenge-N(R^6)-C(=O)-\blacklozenge$ , en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(N)

15 y

$\blacklozenge\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(A)

q significa el número 0 o 1 y

$R^6$  significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

20  $R^1$  representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo

(N)

seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), oxo, amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ), ciclopropilo y ciclobutilo,

25 en la que el alquilo ( $C_1-C_4$ ), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ ) y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

$R^2$  representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

5 en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

n representa el número 0 o 1,

R<sup>3</sup> representa metilo,

10 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

15 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo, en la que el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionado, a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi,

20 y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, designan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en las que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor

25 y

los grupos cicloalquilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi,

o

30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

35 R<sup>5</sup> representa flúor,

y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la fórmula (I) que son también preferentes en particular son aquellos en los que el anillo

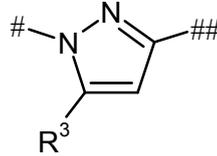


40 representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro.

el anillo

(B)

con el sustituyente  $R^3$  representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



5 en la que

# designa el punto de unión con el grupo  $CH_2$  adyacente y

## designa el punto de unión con el anillo

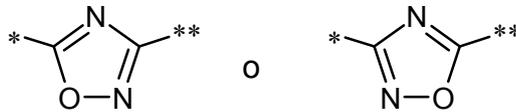
(D)

el anillo

10

(D)

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

15

(B)

y

\*\* designa el punto de unión con el anillo

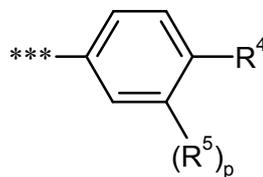
(E)

el anillo

20

(E)

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo

5



representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como un miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>,

X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ , -C(=O)- o  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

10  $\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



y

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



15 q significa el número 0 o 1 y

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



20 seleccionado de la serie ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, ciclopropilo y ciclobutilo, en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



25 seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

30 m representa el número 0 o 1,

n representa el número 0 o 1,

en la que la suma de m y n equivale al número 1 o 2,

R<sup>3</sup> representa metilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicilo de 4 a 6 miembros,

5 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterocicilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo y heterocicilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo,

10 en la que el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionado, a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi, y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor

15

y

los grupos cicloalquilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi,

20

o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros junto con este átomo de nitrógeno, que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25

y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 Las definiciones de radicales dadas en detalle en las combinaciones particulares o en las combinaciones preferentes de radicales se reemplazan también según se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones, independientemente de las combinaciones particulares de radicales dadas.

Son muy particularmente preferentes las combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de varias maneras. En particular, en el presente documento, se usaron los procedimientos principales, que se denominan en adelante procedimientos A, B, C y D y se pueden llevar a cabo con diversas variantes.

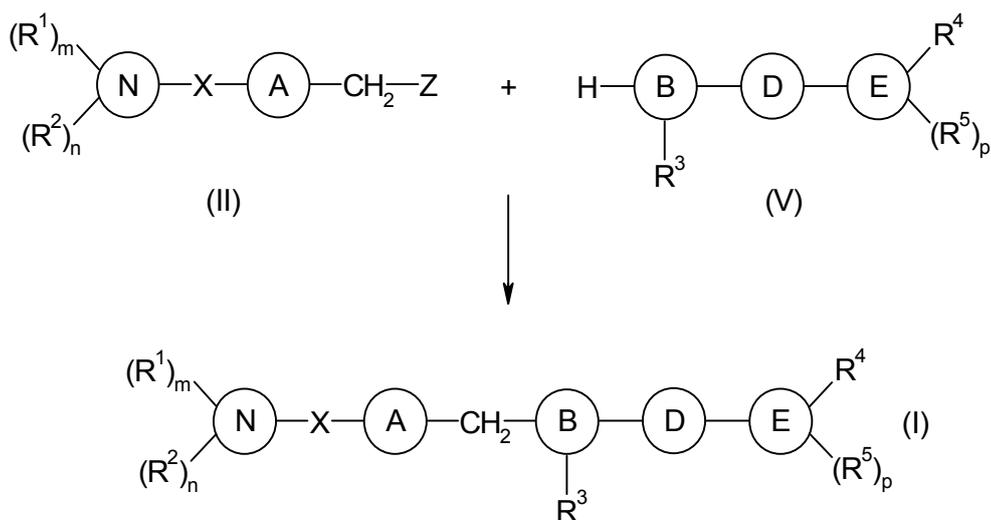
40 Para todos los procedimientos y variantes de procedimientos descritos en adelante, si el radical R<sup>2</sup> unido a un átomo de nitrógeno del anillo N representa hidrógeno (es decir, n = 0), en vez de este átomo de hidrógeno se emplea un grupo amino-protector, dependiendo del tipo de reacción, y se separa otra vez cuando la reacción se ha llevado a cabo o al final de la secuencia de reacción con el fin de obtener los compuestos objetivo de la fórmula (I). Éste es siempre el caso si un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno no es compatible con las condiciones de reacción usadas. Este procedimiento, que incluye el conocimiento de si las condiciones de reacción correspondientes no son compatibles y de los grupos amino-protector conveniente para esto, incluido los procedimientos para su introducción y separación, son conocidos por sí mismos y son familiares para el experto en la técnica. Ejemplos de tales grupos de protección-amino son terc-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. Las descripciones detalladas de tales operaciones de grupo protector se encuentran en las instrucciones de experimentos para la preparación de los materiales de partida e intermedios y en los ejemplos de realizaciones en la parte experimental. Para una comprensión más sencilla, los grupos protectores y las operaciones de grupo protector de este tipo no se tratan adicionalmente en la siguiente descripción de los procedimientos de preparación para dar los compuestos de acuerdo con la invención.

50

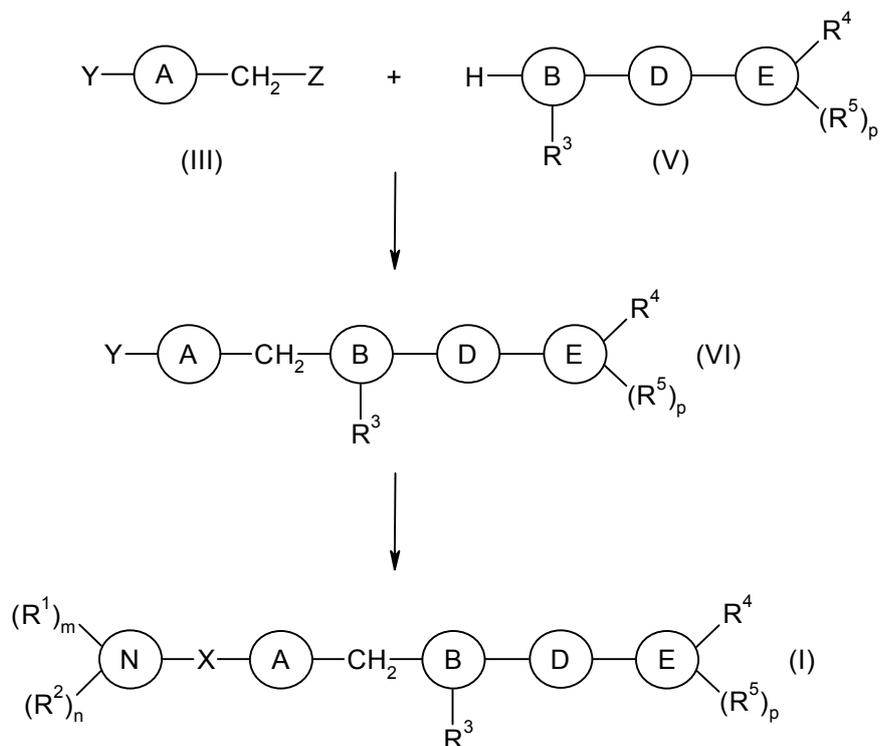
El procedimiento A (con variantes A.1, A.2 y A.3; véanse los esquemas 1-3) está caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (V), en la que B, D, E, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p tienen los significados descritos anteriormente y en la que el átomo de hidrógeno mostrado está unido a un átomo de nitrógeno del anillo B, con un compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV), en la que A, N, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m y n tienen los significados descritos anteriormente y en la que Y representa bastante generalmente un átomo o un agrupamiento, con cuya ayuda puede constituirse el grupo conector X y el anillo N (incluyendo sus sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>) puede unirse, y en la que Z representa un grupo saliente. Los ejemplos de Y son cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, hidroxilo, formilo, carboxilo y alcóxicarbonilo; ejemplos de Z son cloro, bromo, yodo, metanosulfonato (mesilato), trifluorometanosulfonato (triflato) y 4-metilbencenosulfonato (tosilato).

5

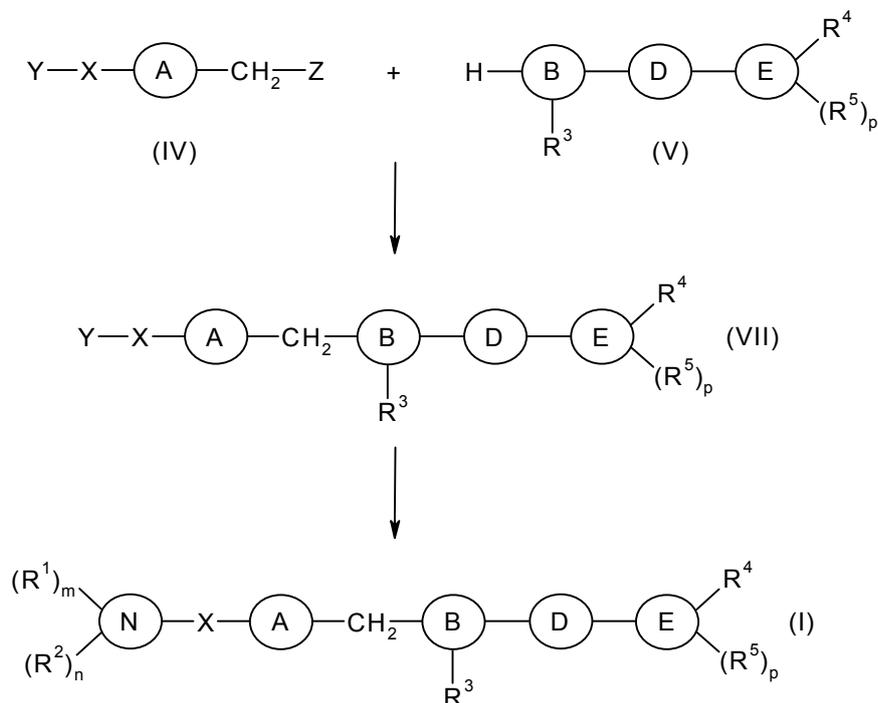
10 Esquema 1: Procedimiento A.1



Esquema 2: Procedimiento A.2



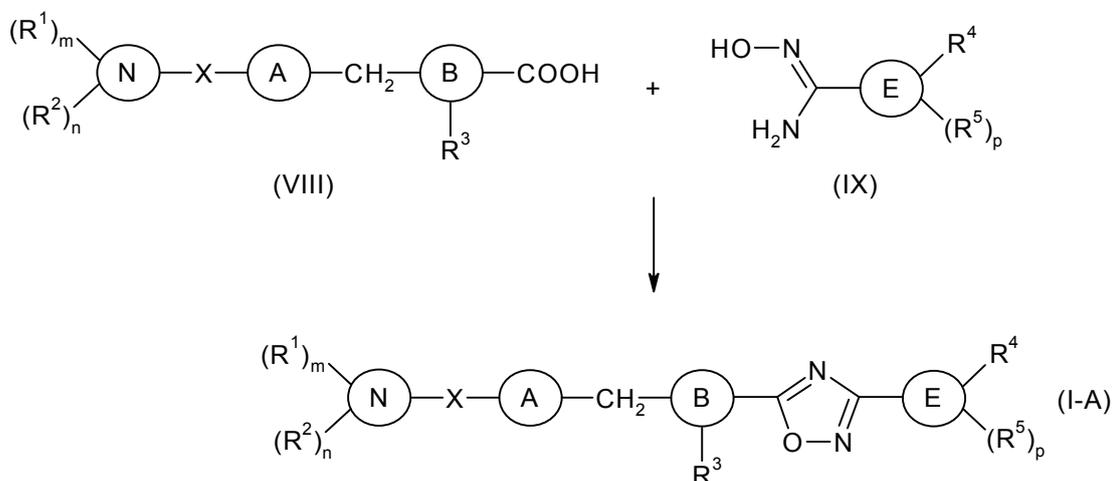
Esquema 3: Procedimiento A.3



5 La reacción de los compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV) con los compuestos de la fórmula (V) se llevó a cabo en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo y preferentemente, terc-butolato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo y preferentemente, tetrahidrofurano, en un intervalo de temperaturas de entre -10 °C y +50 °C, preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente. La reacción subsiguiente de los intermedios de las fórmulas (VI) y (VII) para dar los productos de la fórmula (I) varía, y depende en particular de la naturaleza del grupo X y del anillo A. Estas reacciones posteriores se describirán más adelante.

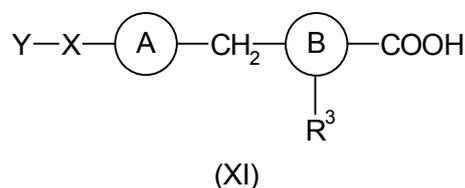
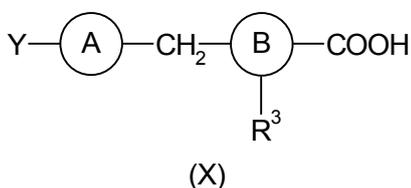
10 En el procedimiento B se constituye el anillo D, representando el anillo D, en este caso, un 1,2,4-oxadiazol. El procedimiento B se usa también con diversas modificaciones. Las variantes del procedimiento B (variantes B.1, B.2 y B.3) son similares a las diversas variantes del procedimiento A con respecto a los productos de partida usados y a las reacciones parciales que siguen al cierre del anillo para el oxadiazol. Por lo tanto, sólo se describe a continuación en detalle la variante B.1 (esquema 4). Los compuestos de la fórmula (VIII), en la que A, B, N, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y n tienen los significados dados anteriormente se hacen reaccionar aquí con hidroxiamidinas de la fórmula (IX), en la que E, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p tienen los significados dados anteriormente, dando los productos de la fórmula (I-A).

Esquema 4: Procedimiento B.1



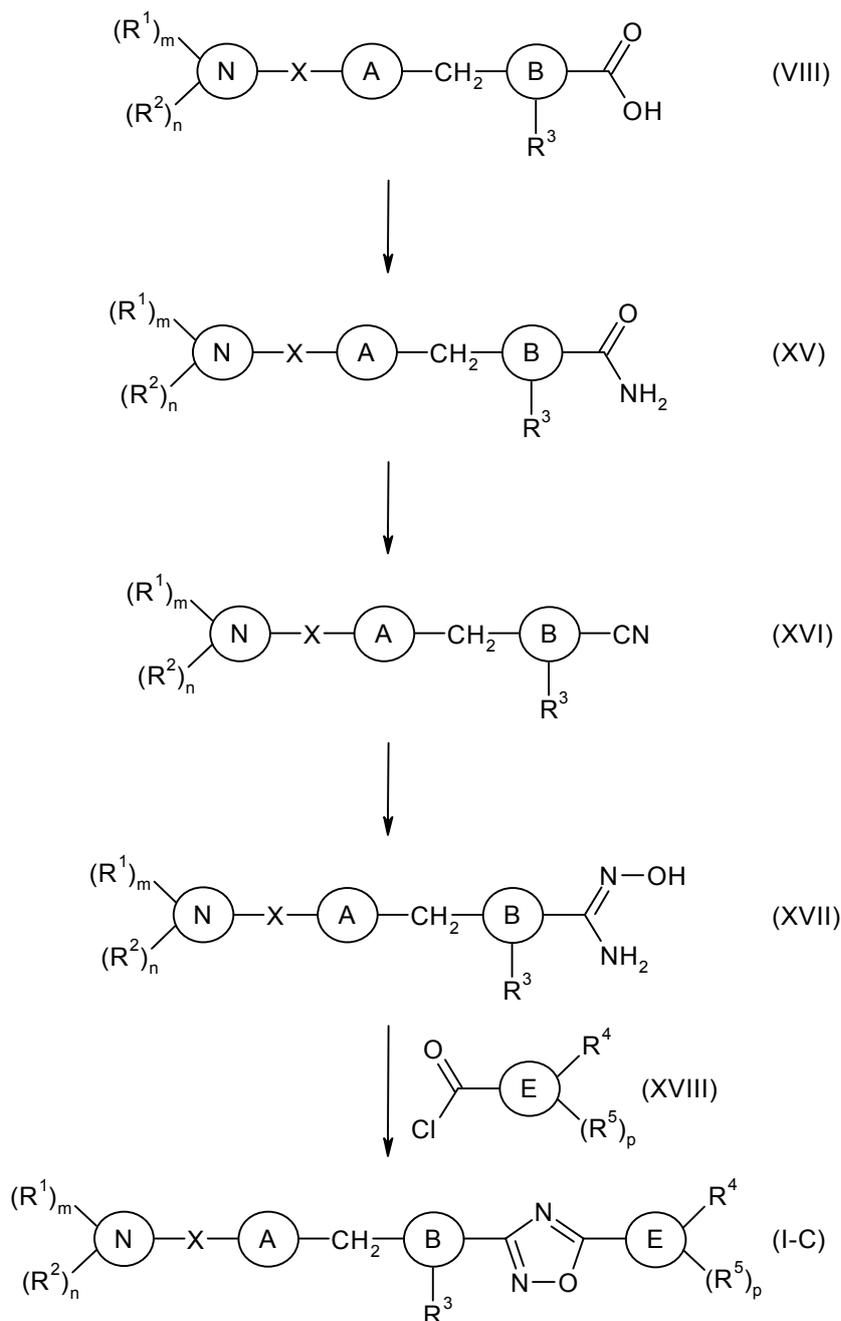
La reacción de los compuestos de la fórmula (VIII) con los compuestos de la fórmula (IX) se lleva a cabo en presencia de reactivos de acoplamiento, tales como, por ejemplo, 1H-benzotriazol-1-ol y clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, en presencia de bases de amina terciarias, tales como, por ejemplo, trietilamina, en disolventes adecuados, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Los asociados de reacción se hacen reaccionar primero el uno con el otro a temperatura ambiente durante algún tiempo, antes de que la mezcla se caliente después a temperaturas en el intervalo de +80 °C a +140 °C. Alternativamente, los compuestos de la fórmula (VIII) pueden convertirse primero en los cloruros de ácidos carboxílicos correspondientes. Para esto, se usan agentes de cloración, tales como, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en disolventes inertes, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente y en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida. El cloruro de ácido obtenido de esta manera se hace reaccionar después con los compuestos de la fórmula (IX). El producto de esta reacción se calienta después a temperaturas en el intervalo de +80 °C a +140 °C en disolventes inertes, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida.

En las restantes variantes del procedimiento B, se usan en vez de compuestos de la fórmula (VIII), ácidos carboxílicos de la fórmula (X) (procedimiento B.2) o (XI) (procedimiento B.3), en los que A, B, X, Y y R<sup>3</sup> tienen, en cada caso, los significados descritos anteriormente.



El procedimiento D describe la preparación de compuestos de la fórmula (I) en la que el anillo D representa un 1,2,4-oxadiazol que, a diferencia de los derivados de oxadiazol descritos en el procedimiento B, está unido a los grupos adyacentes de una manera en la que los lados están cambiados. Análogamente a los procedimientos A, B y C, el procedimiento D se puede llevar a cabo en las diversas variantes D.1, D.2 y D.3; como en el caso de los procedimientos B y C, sólo se explica en más detalle a continuación la variante D.1 (esquema 6). Los ácidos carboxílicos de la fórmula (VIII) se convierten aquí primero en las amidas primarias de la fórmula (XV), a partir de las cuales se preparan después los nitrilos de la fórmula (XVI). Mediante una reacción con hidroxilamina, éstos se convierten en las hidroxiamidinas de la fórmula (XVII), a partir de las cuales se obtienen los productos de la fórmula (I-C) por acoplamiento con los cloruros ácidos de la fórmula (XVIII) y por medio de la ciclación subsiguiente. A, B, E, N, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen, en cada caso, los significados descritos anteriormente.

Esquema 6: Procedimiento D.1



La reacción de los ácidos carboxílicos de la fórmula (VIII) para dar las amidas de la fórmula (XV) se lleva a cabo en dos etapas: Primeramente, mediante reacción con reactivos de cloración, tales como, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en disolventes inertes, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo y, a continuación, mediante reacción de los cloruros de ácidos carboxílicos obtenidos de este modo con soluciones de amoníaco en metanol o agua en un codisolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano. La deshidratación de las amidas primarias de la fórmula (XV) para dar los nitrilos de la fórmula (XVI) se lleva a cabo mediante reacción con anhídridos o cloruros de ácidos fuertes, tales como, por ejemplo y preferentemente, de ácido trifluorometanosulfónico o de ácido trifluoroacético, en presencia de un exceso de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en disolventes inertes, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción se lleva a cabo preferentemente en el intervalo de temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente. La reacción subsiguiente con hidroxilamina se lleva a cabo preferentemente en disolventes alcohólicos, tales como, por ejemplo, etanol, en el punto de ebullición del disolvente. Las hidroxiamidinas de la fórmula (XVII) obtenidas de esta forma se hacen reaccionar con los cloruros de ácidos de la fórmula (XVIII) en presencia de bases, tales como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en disolventes inertes, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno o acetato de etilo, a temperaturas de entre -10 °C y temperatura ambiente. Los

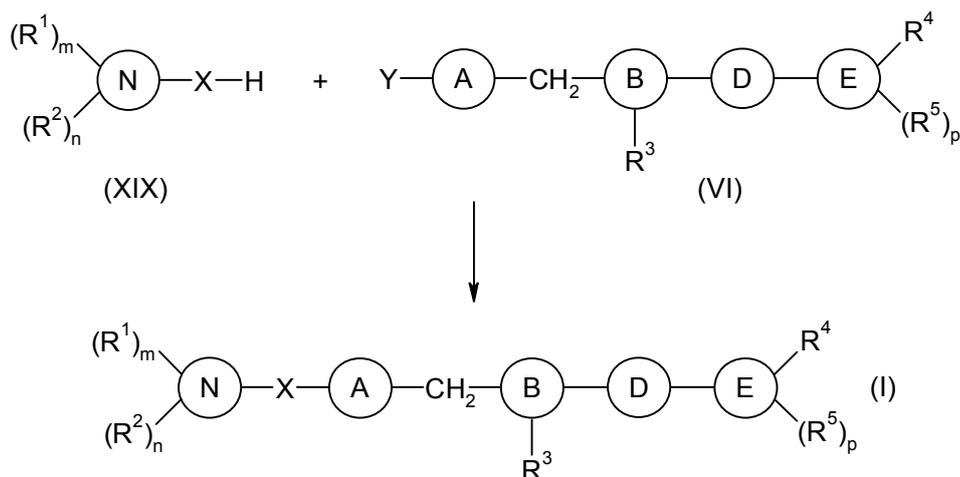
productos intermedios obtenidos de este modo se ciclan dando los productos de la fórmula (I-C) en disolventes inertes, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida, a temperaturas de entre +80 °C y +160 °C.

Las reacciones que conducen desde los intermedios de la fórmula (VI) (procedimientos A.2, esquema 2) a los productos de la fórmula (I), dependiendo del grupo X y la naturaleza del anillo A, se describen a continuación. Estas reacciones se usan también correspondientemente en los procedimientos B.2 y D.2.

a) Si X representa  $\diamond-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6-\diamond\diamond$ , O o S, en la que  $\text{R}^6$ , q,  $\diamond$  y  $\diamond\diamond$  tienen los significados dados anteriormente y el anillo A representa un anillo de piridina y el grupo Y está unido a un átomo de carbono de este anillo de piridina que es directamente adyacente al átomo de nitrógeno de la piridina, e Y representa halógeno o sulfonato, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (VI) con los compuestos correspondientes de la fórmula (XIX) de acuerdo con el esquema 7. La reacción se lleva a cabo en presencia de un exceso del compuesto de la fórmula (XIX), y si X representa O o S, adicionalmente en presencia de una base, como, por ejemplo, hidruro de sodio. La reacción tiene lugar en un disolvente, como dietilenglicol dimetil éter o N-metilpirrolidiona, o, si X representa  $\diamond-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6-\diamond\diamond$ , en bases de aminas terciarias, como N,N-diisopropiletilamina, o los compuestos de la fórmula (XIX) mismos sirven como disolventes. La reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, preferentemente en un intervalo de temperatura de entre +80 °C y +200 °C. Las reacciones en la región superior del intervalo de temperatura mencionadas se llevan a cabo preferentemente en recipientes a presión cerrados en un aparato de microondas.

Esquema 7: Etapa de la segunda parte del procedimiento A.2

[X =  $\diamond-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6-\diamond\diamond$ , O o S; Y = cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato]

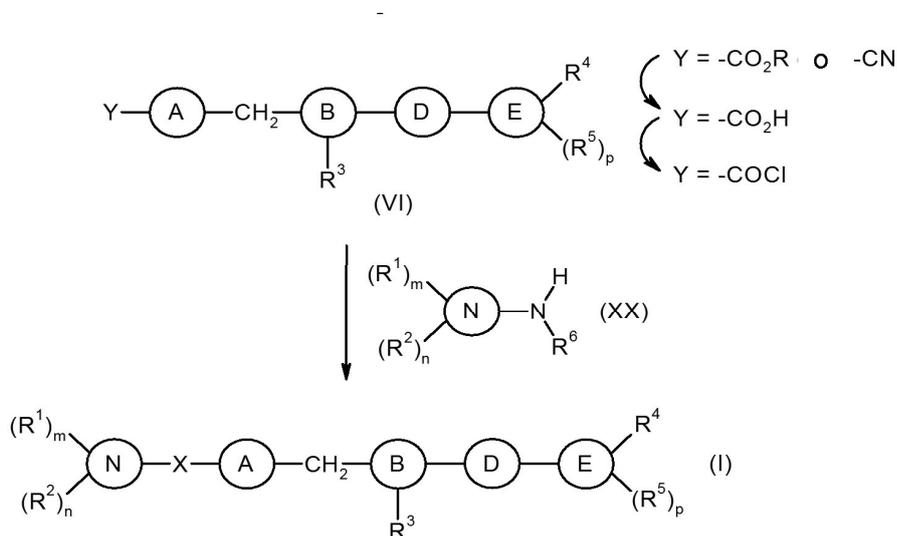


b) Si X representa  $\diamond-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6-\diamond\diamond$ , O o S y el grupo Y representa halógeno o un sulfonato y está unido a un átomo de carbono de un anillo de piridina A que está en cualquier posición deseada con relación al átomo de nitrógeno de la piridina, o el anillo A es un anillo de fenilo, los compuestos de la fórmula (VI) y los compuestos de la fórmula (XIX) se hacen reaccionar entre sí de acuerdo con el esquema 7 en presencia de catalizadores de paladio. Las fuentes de paladio adecuadas son, por ejemplo, acetato de paladio(II) o tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0). Los ligandos que pueden usarse son, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1-[2-(diciclohexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina o bis(difenilfosfino)ferroceno. Las reacciones se llevaron a cabo en presencia de bases, como, por ejemplo, trietilamina o terc-butolato de sodio. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, tolueno, N-metilpirrolidiona o 1,2-dimetoxietano. Las reacciones se llevan a cabo usualmente en el intervalo de temperaturas de entre +60 °C y el punto de ebullición particular del disolvente.

c) Si X representa  $\diamond-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\diamond\diamond$ , en la que  $\text{R}^6$ ,  $\diamond$  y  $\diamond\diamond$  tienen los significados descritos anteriormente, los compuestos de la fórmula (VI) en la que Y representa un grupo alcóxicarbonilo o ciano se convierten primero en los ácidos carboxílicos correspondientes mediante tratamiento con base acuosa, y estos se hacen reaccionar después con compuestos de la fórmula (XX) dando los productos de la fórmula (I) (véase el esquema 8). Esta reacción se lleva a cabo bien directamente a partir del ácido carboxílico en presencia de reactivos de acoplamiento, como, por ejemplo, 1H-benzotriazol-1-ol y clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, o convirtiendo el ácido carboxílico en el cloruro de ácido

correspondiente, por ejemplo con la ayuda de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y después se hace reaccionar con el componente de amina (XX).

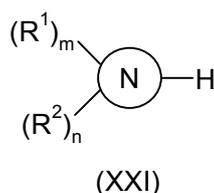
**Esquema 8:** Etapa de la segunda parte del procedimiento A.2  
 $[X = \blacklozenge-NR^6-C(=O)-\blacklozenge$ ; Y = alcoxicarbonilo, ciano, carboxilo o clorocarbonilo]



5

La hidrólisis de los ésteres (VI) [Y = alcoxicarbonilo] se lleva a cabo preferentemente con soluciones acuosas de hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido de potasio en presencia de disolventes inertes miscibles en agua, tales como, por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo, en general, en el intervalo de temperatura de entre temperatura ambiente y +60 °C, preferentemente a temperatura ambiente. La hidrólisis de los nitrilos (VI) [Y = ciano] se lleva a cabo asimismo con base acuosa, preferentemente con hidróxido de potasio acuoso, en etanol, en el punto de ebullición de disolvente. La conversión subsiguiente de los ácidos carboxílicos obtenidos de esta manera en los cloruros de ácidos correspondientes se lleva a cabo con reactivos de cloración, tales como, por ejemplo y preferentemente, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en disolventes inertes, como, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a temperatura ambiente. La reacción final de las aminas de la fórmula (XX) con los cloruros de ácidos de la fórmula (VI) [Y = clorocarbonilo] se lleva a cabo en presencia de bases, tales como, por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o carbonato de potasio, en disolventes inertes, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno o acetato de etilo. La reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de desde 0 °C hasta temperatura ambiente. La reacción de las aminas de la fórmula (XX) con los ácidos carboxílicos de la fórmula (VI) [Y = carboxilo] se lleva a cabo usando reactivos de acoplamiento convencionales, como, por ejemplo, 1H-benzotriazol-1-ol y clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, en disolventes adecuados, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, y en presencia de bases aminas terciarias, como, por ejemplo, trietilamina. La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

25 d) Si X representa -C(=O)- y el anillo N está unido a X por medio de un átomo de nitrógeno, los compuestos de la fórmula (VI), en los que Y representa carboxilo o clorocarbonilo (véase el esquema 8), se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (XXI), en los que el átomo de hidrógeno mostrado está unido a un átomo de nitrógeno del anillo N, dando los productos de la fórmula (I).



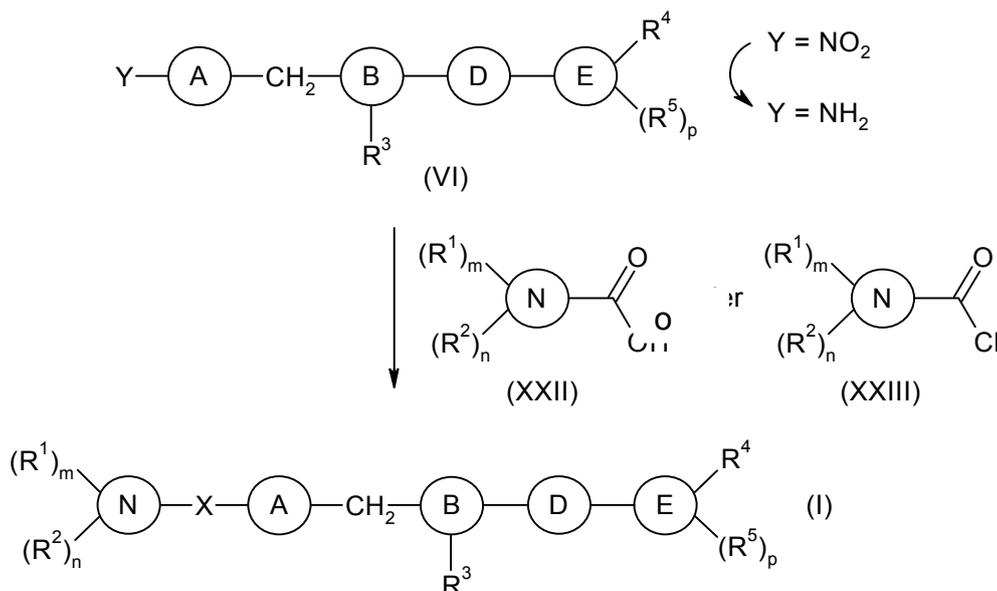
30 Para esto, las condiciones de reacción son completamente análogas a las descritas en la sección c).

e) Si X representa  $\blacklozenge-C(=O)-NH-\blacklozenge$ , en la que  $\blacklozenge$  y  $\blacklozenge$  tienen los significados anteriormente descritos, los

5

compuestos de la fórmula (VI), en los que Y representa un grupo nitro, se reducen primero a las aminas correspondientes [Y = NH<sub>2</sub>] y éstas se hacen reaccionar después con compuestos de la fórmula (XXII) o (XXIII) dando los productos de la fórmula (I) (véase el esquema 9). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de reactivos de acoplamiento convencionales, como, por ejemplo, 1H-benzotriazol-1-ol y clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, en el caso de los ácidos carboxílicos (XXII), y en el caso de los cloruros de ácidos (XXIII) directamente en presencia de bases de aminas terciarias, tales como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

**Esquema 9:** Etapa de la segunda parte del procedimiento A.2  
[X = -C(=O)-NH-; Y = nitro o amino]



10

La reducción del grupo nitro se logra, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica usando catalizadores de metal noble, como, por ejemplo, paladio en carbón activo, en disolventes inertes, como, por ejemplo, etanol, en presencia de hidrógeno a una presión de 100 a 5.000 kPa, preferentemente de 100 a 500 kPa. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente. La reacción subsiguiente con los ácidos carboxílicos (XXII) o con los cloruros de ácidos (XXIII) se lleva a cabo bien con la ayuda de reactivos de acoplamiento o bien directamente en presencia de bases de amina terciarias, como ya se ha descrito anteriormente.

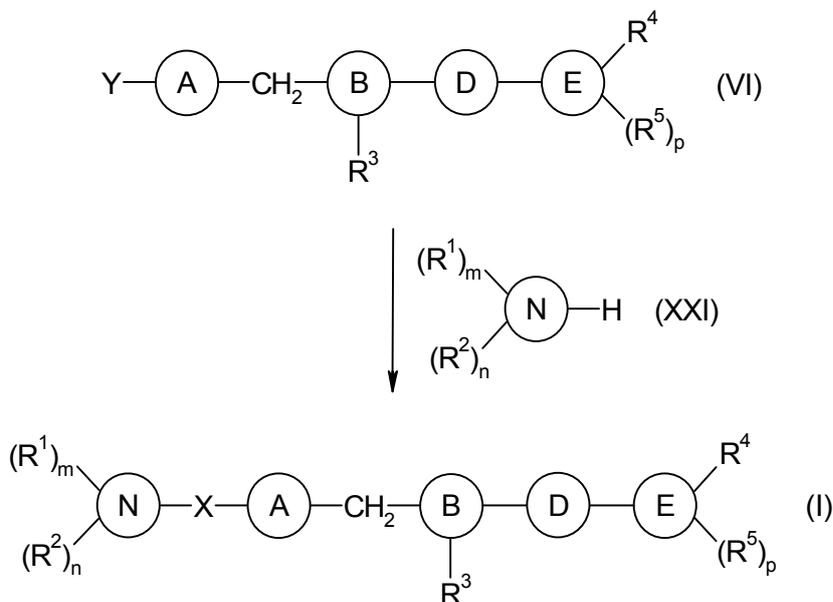
15

f) Si X representa oxígeno, los compuestos de la fórmula (XXIV), en los que Z representa un grupo saliente, como, por ejemplo, cloro, bromo o metanosulfonato, y compuestos de la fórmula (VI), en la que Y representa hidroxilo, también pueden hacerse reaccionar alternativamente unos con otros. Esto último puede obtenerse, por ejemplo, por medio de éteres de sililo correspondientes (véase el esquema 10).

20

**Esquema 10:** Etapa de la segunda parte del procedimiento A.2  
[X = O; Y = hidroxilo]





5  
10  
15  
20

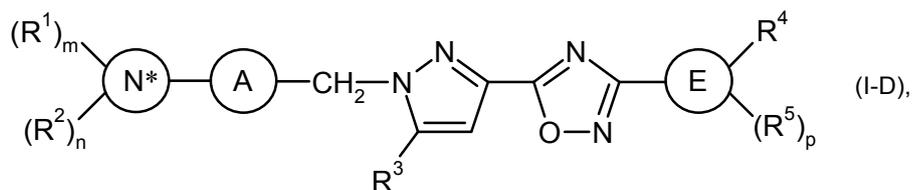
*i)* Si X representa un enlace, el anillo N está unido al anillo A por medio de un átomo de nitrógeno de anillo y el grupo Y representa halógeno o un sulfonato y está unido a un átomo de carbono de un anillo de piridina A, que está en cualquier posición deseada con relación al átomo de nitrógeno de piridina, o el anillo A es un anillo de fenilo, los compuestos de la fórmula (VI) y los compuestos de la fórmula (XXI) se hacen reaccionar unos con otros de acuerdo con el esquema 11 en presencia de catalizadores de paladio. Las fuentes de paladio adecuadas son, por ejemplo, acetato de paladio(II) o tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0). Los ligandos que pueden usarse son, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 1-[2-(diclohexilfosfina)-ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina o bis(difenilfosfina)ferroceno. Las reacciones se llevan a cabo en presencia de bases, como, por ejemplo, trietilamina o terc-butilato de sodio. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, tolueno, N-metilpirrolidinona o 1,2-dimetoxietano. Las reacciones se llevan a cabo usualmente en el intervalo de temperaturas de entre +60 °C y el punto de ebullición particular del disolvente.

Las reacciones que conducen desde los intermedios de la fórmula (VII) (procedimientos A.3, esquema 3) a los productos de la fórmula (I), dependiendo de la naturaleza de los grupos Y y Z, se describen a continuación. Estas reacciones se usan también correspondientemente en procedimientos B.3 y D.3.

*(j)* Los compuestos de la fórmula (XXV), en la que Y representa hidroxilo, se convierten primero en compuestos de la fórmula (XXVI), en la que Z representa un grupo saliente, como, por ejemplo, cloro, bromo o metanosulfonato, y éstos se hacen reaccionar después con aminas de la fórmula (XX) dando los productos de la fórmula (I), en los que X representa el grupo  $-\diamond-NR^6-CH_2-\diamond$  (véase el esquema 12).

Esquema 12: Etapa de la última parte del procedimiento A.3  
[X =  $-\diamond-NR^6-CH_2-\diamond$ ; Y = hidroxilo; Z = grupo saliente]





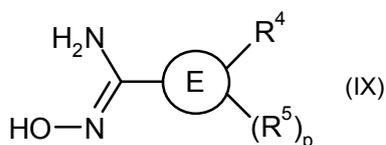
en la que los anillos A y E y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen cada uno los significados dados anteriormente,

y

el anillo N\* representa un anillo N que está unido al anillo A por medio de un átomo de nitrógeno de anillo y es

5

se preparan mediante un procedimiento en el que una N'-hidroxiamidina de la fórmula (IX)

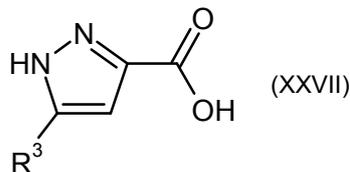


en la que el anillo E y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p tienen los significados dados anteriormente,

primero pueden

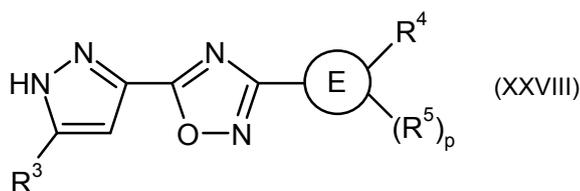
10

[A] someterse a una reacción de condensación con un ácido pirazolocarboxílico de la fórmula (XXVII)



en la que R<sup>3</sup> tiene el significado indicado anteriormente

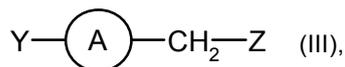
dando un derivado de 1,2,4-oxadiazol de la fórmula (XXVIII)



15

en la que el anillo E y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y p tienen los significados dados anteriormente,

y éste se alquila después en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)



en la que el anillo A tiene el significado dado anteriormente,

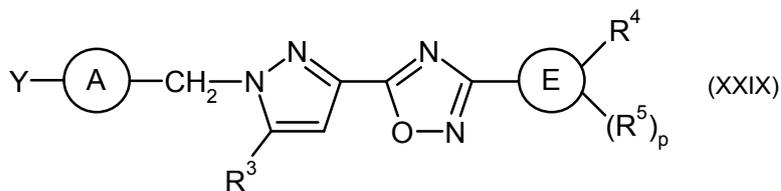
Y representa cloro, bromo o yodo

y

Z representa cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

20

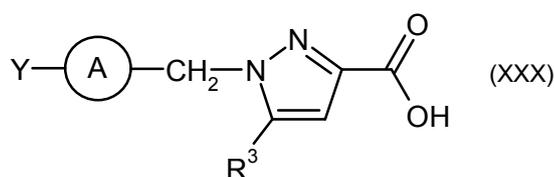
dando un compuesto de la fórmula (XXIX)



en la que los anillos A y E y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , p e Y tienen los significados dados anteriormente,

o

5 [B] someterse a una reacción de condensación con un ácido pirazolocarboxílico de la fórmula (XXX)

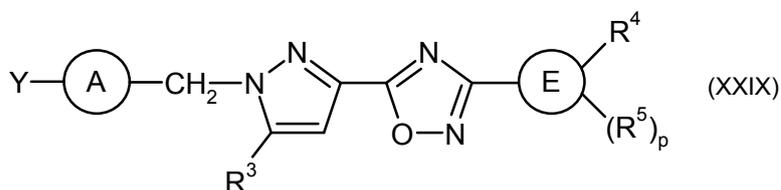


en la que el anillo A y  $R^3$  tienen los significados dados anteriormente,

e

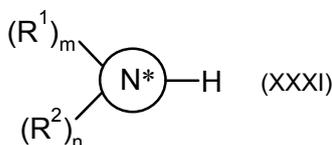
Y representa cloro, bromo o yodo

10 dando el compuesto de la fórmula (XXIX)



en la que los anillos A y E y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , p e Y tienen los significados indicados anteriormente,

y el compuesto de la fórmula (XXIX) obtenido de esta forma se hace reaccionar después, dado el caso en presencia de un catalizador de paladio y/o una base, con un compuesto de la fórmula (XXXI)



15 en la que el anillo  $N^*$  y  $R^1$ ,  $R^2$ , m y n tienen los significados dados anteriormente y el átomo de hidrógeno mostrado está unido a un átomo de nitrógeno del anillo  $N^*$

20 (en este contexto, véanse, el procedimiento A.2 descrito anteriormente, en combinación con la variante de la etapa de la segunda parte mostrada en el esquema 11, y los procedimientos B.1 y B.2 con los parámetros de reacción particulares descritos allí).

Se pueden encontrar también numerosas instrucciones detalladas e información de la literatura para la preparación de materiales de partida en la parte experimental en la sección para la preparación de los compuestos de partida y de los compuestos intermedios.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores muy potentes de la ruta de regulación de HIF y tienen una buena biodisponibilidad tras administración por vía oral.

5 Sobre la base de su perfil de acción particular, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, generalmente, en particular, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en humanos y en mamíferos. Los compuestos pueden inhibir, bloquear, reducir o disminuir la proliferación celular y la división celular y, por otra parte, incrementar la apoptosis.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como moduladores de la vía de regulación de HIF y son por lo tanto adecuados para el tratamiento de enfermedades asociadas con una expresión dañina del factor de transcripción HIF. Esto se aplica en particular a los factores de transcripción HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ . El término "expresión dañina de HIF" significa, en el presente documento, una presencia fisiológica no normal de proteína HIF. Esto se puede deber a síntesis excesiva de la proteína (relacionada con el ARNm o con la traducción), degradación reducida o contrarregulación inadecuada en el funcionamiento del factor de transcripción.

40 HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  regulan más de 100 genes. Esto se aplica a proteínas que cumplen un papel en angiogénesis y son por lo tanto directamente relevantes para tumores, y además a aquellas que influyen en el metabolismo de glucosa, aminoácidos y lípidos así como en la migración celular, metástasis y reparación del ADN, o mejoran la supervivencia de células tumorales suprimiendo la apoptosis. Otras actúan más indirectamente por medio de la inhibición de la reacción inmunitaria y de regulación al alza de factores angiogénicos en células de inflamación. Los HIF también cumplen un papel importante en células madre, y aquí en particular en células madre tumorales, que se informa que tienen niveles de HIF aumentados. Mediante la inhibición de la ruta de regulación de HIF por los compuestos de la presente invención, las células madre tumorales, que no tienen una velocidad de proliferación alta y, por lo tanto, están afectadas sólo inadecuadamente por sustancias citotóxicas, están por lo tanto influenciadas terapéuticamente (véase Semenza, 2007; Weidemann y Johnson, 2008).

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

cardiovasculares si los procedimientos isquémicos ocurren en el corazón o en el cerebro como una consecuencia de eventos tromboembólicos, inflamaciones, heridas, intoxicaciones u otras causas. Esto puede conducir a un daño tal como un potencial de acción retardado localmente, que en cambio puede dar lugar a arritmias o a fallo cardíaco crónico. En una forma transitoria, por ejemplo debido a apnea, en ciertas circunstancias puede tener lugar una hipertensión esencial, que puede dar lugar a enfermedades secundarias conocidas, como, por ejemplo, ictus e infarto cardíaco.

La inhibición de la ruta de regulación de HIF, tal como se logra con los compuestos de acuerdo con la invención, puede por lo tanto ser también útil para enfermedades tales como insuficiencia cardíaca, arritmia, infarto cardíaco, hipertensión inducida por apnea, hipertensión pulmonar, isquemia por trasplante, daño por reperfusión, ictus y degeneración macular, así como para recuperación de función nerviosa después de daño traumático o de corte.

Dado que el HIF es uno de los factores que controlan la transición a partir de un tipo celular epitelial a un tipo celular mesenquimal, que es de importancia específicamente para el pulmón y el riñón, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse también para prevenir o combatir fibrosis del pulmón y del riñón asociadas con HIF.

Otras enfermedades, para cuyo tratamiento se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención, son enfermedades articulares inflamatorias, tales como formas diversas de artritis, y enfermedades intestinales inflamatorias, tales como, por ejemplo, la enfermedad de Crohn.

La policitemia de Chugwash está mediada por la actividad de HIF-2 $\alpha$  durante la eritropoyesis, entre otros, en el bazo. Los compuestos de acuerdo con la invención, como inhibidores de la ruta de regulación de HIF, también son por lo tanto adecuados aquí para suprimir la formación excesiva de eritrocitos y, por lo tanto, para aliviar los efectos de esta enfermedad.

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

Un suministro de sangre incrementado está relacionado además con tejido neoplásico, canceroso y da lugar, en este caso, a un crecimiento acelerado del tumor. El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos favorece también la formación de metástasis y, por lo tanto, la dispersión de tumor. Los nuevos vasos linfáticos y sanguíneos son también dañinos para los trasplantes en tejidos inmunoprivilegiados, como el ojo, que, por ejemplo, incrementa la susceptibilidad a reacciones de rechazo. Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por lo tanto, para la terapia de una de las enfermedades anteriormente mencionadas, por ejemplo mediante una inhibición del crecimiento o una reducción en el número de vasos sanguíneos. Esto puede lograrse por medio de la inhibición de proliferación de células endoteliales o por medio de otros mecanismos para prevenir o disminuir la formación de vasos y por medio de una reducción de células neoplásicas por apoptosis.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades anteriormente mencionadas.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades anteriormente mencionadas.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades anteriormente mencionadas.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento de tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular las enfermedades anteriormente mencionadas, usando una cantidad activa de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar por sí mismos o, si se requiere, en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas, siempre que esta combinación no provoque efectos indeseables e inaceptables. Otro objeto de la presente invención, por lo tanto, son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden estar combinados con sustancias

antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de enfermedades cancerosas. La combinación de los compuestos de acuerdo con la invención con otras sustancias habituales para terapia del cáncer o también con radioterapia está, por lo tanto, particularmente indicada, dado que las regiones hipóxicas de un tumor responden sólo semanalmente a las terapias convencionales mencionadas, mientras que los compuestos de la presente invención muestran su actividad allí en particular.

Principios activos adecuados en la combinación que se pueden mencionar a modo de ejemplo son:

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

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

aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, bleomicina, busulfán, camptotecina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, doxorubicina (adriamicina), epirrubicina, epotilona y sus derivados, eritro-hidroxi noniladenina, etinilestradiol, etopósido, fosfato de fludarabina, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, hexametilmelamina, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesteron, idarrubicina, ifosfamida, interferón, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, acetato de medroxi progesterona, acetato de megestrol, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, paclitaxel, pentostatina, L-aspartato de N-fosfonoacetilo (PALA), plicamicina, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, semustina, estreptozocina, tamoxifeno, tenipósido, propionato de testosterona, tioguanina, tiotepa, topotecán, trimetilmelamina, uridina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse de una manera muy prometedora con

productos terapéuticos biológicos, como anticuerpos (por ejemplo avastina, rituxano, erbitux, herceptina) y proteínas recombinantes, que de forma aditiva o de forma sinérgica intensifican los efectos de inhibición de la transmisión de la ruta de señales de HIF.

5 Los inhibidores de la ruta de regulación de HIF, tales como los compuestos de acuerdo con la invención, pueden también lograr efectos positivos en combinación con otras terapias dirigidas contra angiogénesis, como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, Recentin, sorafenib o sunitinib. Son particularmente adecuadas combinaciones con inhibidores del proteasoma y de mTOR y antihormonas e inhibidores de enzimas metabólicas esteroideas debido a sus perfiles favorables de efectos secundarios.

10 Generalmente, se pueden perseguir los siguientes objetivos con la combinación de compuestos de la presente invención con otros agentes que tienen una acción citostática o citotóxica:

- una actividad mejorada en ralentizar el crecimiento de un tumor, en reducir su tamaño o incluso en su eliminación completa comparada con el tratamiento con un principio activo individual;
- la posibilidad de emplear los productos quimioterapéuticos usados en una dosis menor que en monoterapia;
- 15 • la posibilidad de una terapia más tolerable con pocos efectos secundarios comparada con la administración individual;
- la posibilidad de un tratamiento de un espectro más amplio de enfermedades tumorales;
- lograr una velocidad más alta de respuesta a la terapia;
- un tiempo de supervivencia del paciente más largo comparado con la terapia estándar de la actualidad

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden además también usarse en combinación con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, convencionalmente junto con una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente adecuadas, inertes, no tóxicas, y el uso de los mismos para los propósitos anteriormente mencionados.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Se pueden administrar en una manera adecuada para este propósito, tal como por ejemplo oralmente, parenteralmente, pulmonarmente, nasalmente, sublingualmente, lingualmente, bucalmente, rectalmente, dérmicamente, transdérmicamente, conjuntivamente, óticamente o como un implante o endoprótesis vascular.

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

30 Las formas de administración que funcionan de acuerdo con la técnica anterior, liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de forma modificada y contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta son adecuadas para administración oral, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo recubrimientos flexibles que son resistentes a los jugos gástricos o se disuelven de una forma retardada o son insolubles y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas, películas/líofilizados o cápsulas que se disgregan rápidamente en la cavidad oral (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos cubiertos de azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40 La administración parenteral se puede llevar a cabo con derivación de una etapa de absorción (por ejemplo intravenosamente, intraarterialmente, intracardiamente, intraespinalmente o intralumbaramente) o con inclusión de una absorción (por ejemplo intramuscularmente, subcutáneamente, intracutáneamente, percutáneamente o intraperitonealmente). Las formas de administración que son adecuadas para administración parenteral son, entre otras, formulaciones de inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

45 Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas de inhalación de medicamentos (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizaciones, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oreja u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas en agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

50 Es preferente la administración oral y parenteral, en particular la administración oral y la administración

intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de una manera conocida por sí misma, mezclando con sustancias auxiliares, inertes, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables. Estas sustancias auxiliares incluyen, entre otras, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del aroma y/o olor.

- 5
- 10 En general, ha mostrado ser ventajoso, en el caso de administración parenteral, la administración de cantidades de desde aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal, para lograr resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la dosificación oral es aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 20 mg/kg y muy particularmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- 15 No obstante, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, y en particular, en función del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual hacia el principio activo, la naturaleza de la formulación y el momento en o intervalo con el que tiene lugar la administración. Así en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos el límite superior mencionado debe excederse. En el caso en el que se administran cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable distribuir estas en varias dosis individuales durante el día.
- 20

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. Las invenciones no se limitan a los ejemplos.

Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, a menos de que se indique lo contrario, las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido, en cada caso, se refieren al volumen.

## 25 A. Ejemplos

### Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Ej.	Ejemplo
Bu	butilo
aprox.	aproximadamente
IQ	ionización química (en EM)
d	doblete (n RMN)
d	día(s)
TLC	cromatografía de capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
dd	doblete de dobletes (en RMN)
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dt	doblete de tripletes (en RMN)

## ES 2 538 301 T3

del teor.	del teórico (rendimiento químico)
EDC	clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
IE	ionización por impacto electrónico (en EM)
eq.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG	cromatografía de gases
h	hora(s)
HOBt	1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol, hidrato
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión, alta resolución
<sup>i</sup> Pr	isopropilo
CL-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos
m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía de líquidos de media presión (sobre gel de sílice; también denominada "cromatografía ultrarrápida")
EM	espectrometría de masas
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón activo
PEG	polietilenglicol
Pr	propilo
cuad	cuadruplete (en RMN)
quint	quintuplete (en RMN)
R <sub>f</sub>	índice de retención (en TLC)
TA	temperatura ambiente
T <sub>R</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
sept	septuplete (en RMN)
t	triplete (n RMN)
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría de ultravioleta

v/v relación volumen a volumen (de una solución)  
 jun. junto

### Procedimientos HPLC:

#### Procedimiento A

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

#### Procedimiento B

10 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (70 % de concentración) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 9 min 90 % de B → 9,2 min 2 % de B → 10 min 2 % B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

### Procedimientos de CL/EM:

#### Procedimiento C

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

#### Procedimiento D

20 Tipo de aparato de EM: Waters Micromass Quattro Micro; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% de concentración, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% de concentración; gradiente: 0,0 min 100% de A → 3,0 min 10% de A → 4,0 min 10% de A → 4,01 min 100% de A → 5,00 min 100 % A; horno: 50 °C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento E

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

#### Procedimiento F

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

#### Procedimiento G

40 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% de concentración, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% de concentración; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 5,5 min 10 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### Procedimiento H

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Series 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5µ MAX-RP

100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% de concentración, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50% de concentración; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5% de A → 4,0 min 5% de A → 4,1 min 90 % A; caudal: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 208 - 400 nm.

#### 5 **Procedimiento I**

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

#### 10 **Procedimiento J**

Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; instrumento de HPLC: Agilent 1100, circuito de dos columnas; automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 95% de A → 1,8 min 25% de A → 1,9 min 10% de A → 2,0 min 5% de A → 3,2 min 5% de A → 3,21 min 100% de A → 3,35 min 100 % A; horno: 40 °C; caudal: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

15

#### **Procedimiento K**

Instrumento de EM: Waters SQD; Instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,025%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,025%; gradiente: 0,0 min 98% de A → 0,9 min 25% de A → 1,0 min 5% de A → 1,4 min 5% de A → 1,41 min 98% de A → 1,5 min 98 % A; horno: 40 °C; caudal: 0,60 ml/min; detección UV: DAD, 210 nm.

20

#### **Procedimientos de CG/EM:**

#### **Procedimiento L**

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantenido durante 3 min).

25

#### **Procedimiento M**

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; caudal constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70 °C; entrada: 250 °C; gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantenido durante 12 min).

#### 30 **Procedimientos de HPLC preparativa:**

#### **Procedimiento N**

Columna: GROM-SIL 120 ODS-4 HE, 10 µm, 250 mm x 30 mm; fase móvil y programa de gradiente: acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% 10:90 (0–3 min), acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% 10:90 → 95:5 (3–27 min), acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% 95:5 (27-34 min), acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1% 10:90 (34-38 min); caudal: 50 ml/min; temperatura: 22°; detección UV: 254 nm.

35

#### **Procedimiento O**

Columna: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; fase móvil y programa de gradiente: acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% 10:90 (0-2 min), acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% 10:90 → 90:10 (2-23 min), acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% 90:10 (23-28 min), acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% 10:90 (28-30 min); caudal: 50 ml/min; temperatura: 22°C; detección UV: 210 nm.

40

#### **Procedimiento P**

Columna: Reprosil C18, 10 µm, 250 mm x 30 mm; fase móvil y programa de gradiente: acetonitrilo/amoníaco acuoso al 0,1% 20:80 (0-3 min), acetonitrilo/amoníaco acuoso al 0,1% 20:80 → 98:2 (3-35 min), acetonitrilo/amoníaco acuoso al 0,1% 98:2 (35-40 min); caudal: 50 ml/min; temperatura: 22°C; detección UV: 210 nm.

45

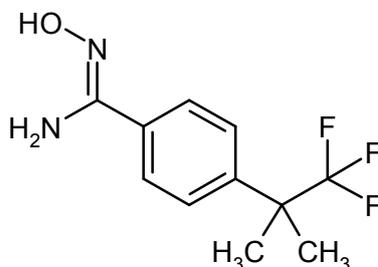
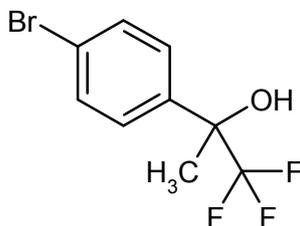
**Procedimiento de CL/EM:****Procedimiento Q**

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

10 Para todos los reactantes o reactivos para los cuales no se describe la preparación de forma explícita a continuación, éstos se obtuvieron de forma comercial a partir de suministradores generalmente accesibles. Para todos los demás reactantes o reactivos para los cuales igualmente no se describe la preparación a continuación y que no estuvieron disponibles de forma comercial o se obtuvieron de suministradores que no estaban generalmente accesibles, se hace referencia a la literatura publicada en la que se describe su preparación.

**Compuestos de partida e intermedios:****Ejemplo 1A**

15 Amida de *N*'-hidroxi-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzenocarboximida

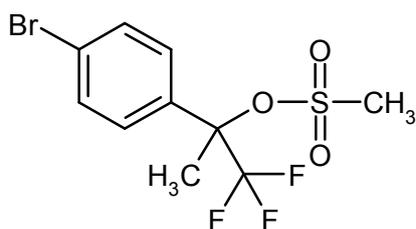
**Etapa 1: 2-(4-Bromofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**

20 Una suspensión de dicloro(dimetil)titanio en una mezcla de heptano/cloruro de metileno se preparó primero como sigue: se enfriaron hasta -30 $^{\circ}$ C 100 ml (100 mmol) de una solución 1 M de tetracloruro de titanio en cloruro de metileno, se añadieron gota a gota 100 ml (100 mmol) de una solución 1 M de dimetil cinc en heptano y la mezcla se agitó seguidamente a -30  $^{\circ}$ C durante 30 min. Esta suspensión se enfrió entonces hasta -40  $^{\circ}$ C y se añadió una solución de 10 g (39,5 mmol) de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol en 50 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó seguidamente a -40  $^{\circ}$ C durante 5 min, la temperatura se dejó alcanzar entonces hasta TA y la mezcla se agitó a TA durante otras 2 h. Se añadieron lentamente gota a gota 50 ml de agua, mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se diluyó entonces con otros 300 ml de agua. Esta se extrajo dos veces con cloruro de metileno, las fases reunidas de cloruro de metileno se lavaron una vez con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 85:15). Se obtuvieron 10,5 g (100 % del teórico) del compuesto del epigrafe que, de acuerdo con RMN de  $^1$ H, todavía contenía restos de disolvente.

RMN de  $^1$ H (400 MHz, CDCl $_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,52 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 1,76 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento C, IEPpos): T $_R$  = 2,27 min, m/z = 268 [M+H] $^+$ .

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

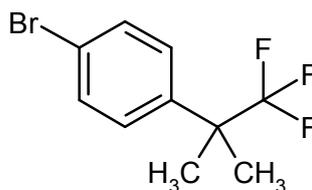


Se introdujeron inicialmente 3,12 g (78,05 mmol, 60 % de concentración en aceite mineral) de hidruro sódico en 45 ml de THF bajo argón y se añadió gota a gota a TA una solución de 10,5 g (39,03 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1A / etapa 1 en 20 ml de THF. Después de que la mezcla se hubiera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

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,58 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

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

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



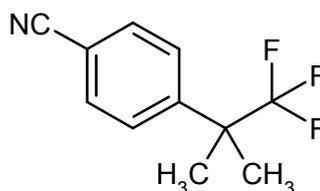
Se introdujeron inicialmente 12,4 g (35,72 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1A / etapa 2 en 250 ml de cloruro de metileno y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron entonces lentamente y gota a gota a 0°C 35,7 ml (71,44 mmol) de una solución 2 M de trimetilaluminio, mientras se agitaba, y la mezcla se dejó alcanzar entonces hasta TA y se agitó seguidamente a TA durante otras 1,5 h. se añadieron lentamente y gota a gota a la mezcla 120 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido por 40 ml de una solución saturada de cloruro sódico. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se aclaró dos veces con cloruro de metileno. Las fases reunidas de cloruro de metileno se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 8,69 g (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe con una pureza del 95 %.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,49 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 1,55 (s, 6H).

CL/EM (procedimiento E, IEPpos):  $T_R = 2,54$  min, sin ionización.

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

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



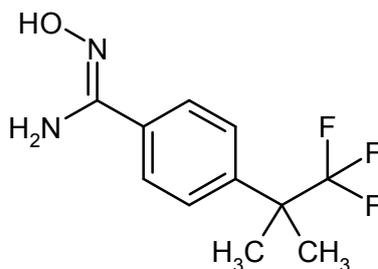
Se introdujeron inicialmente 3,34 g (12,50 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 1A / etapa 3 en 2,5 ml de DMF desgasificado bajo argón, se añadieron 881 mg (7,50 mmol) de cianuro de cinc y 867 mg (0,75 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y los constituyentes sólidos se separaron por filtración. El filtrado se lavó dos veces con solución acuosa 2 N de amoníaco y una vez con solución acuosa saturada de cloruro

sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 85:15). Se obtuvieron 2,08 g (78 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,68 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 1,60 (s, 6H).

5 CG/EM (procedimiento L, IE):  $T_R = 3,83$  min,  $m/z = 213$   $[\text{M}]^+$ .

Etapa 5: Amida de *N'*-Hidroxi-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzenocarboximida



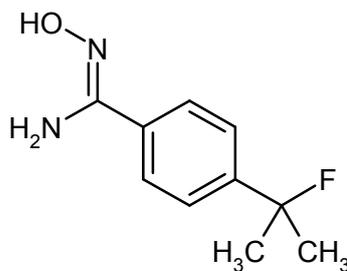
10 Una mezcla de 2,40 g (11,26 mmol) del compuesto del ejemplo 1A / etapa 4, 1,72 g (24,77 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 3,45 ml (24,77 mmol) de trietilamina en 60 ml de etanol se agitó bajo reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio.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

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,0 (s, ancho, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,88 (s, ancho, 2H), 1,60 (s, 6H).

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

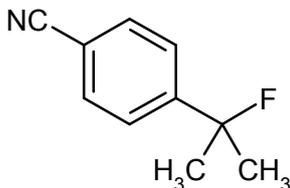
### Ejemplo 2A

Amida de 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N'*-hidroxibenzenocarboximida



20

Etapa 1: 4-(2-Fluoropropan-2-il)benzenocarbonitrilo



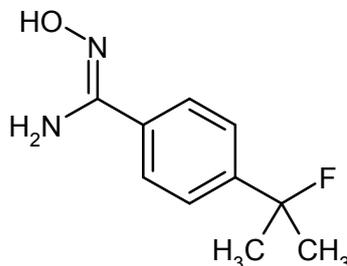
25

Se añadieron 1,20 g (7,44 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) a una solución de 1,00 g (6,20 mmol) de 4-(2-hidroxipropan-2-il)benzenocarbonitrilo [obtenido a partir de 4-(propan-2-il)benzenocarbonitrilo de acuerdo con J.L. Tucker y col., *Synth. Comm.* 2006, 36 (15), 2145-2155] en 20 ml de cloruro de metileno a una temperatura de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y luego se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, el residuo se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 95:5). Se obtuvieron 675 mg (67 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,57 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,12$  min,  $m/z = 163$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 2:** Amida de 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N'*-hidroxibencenocarboximida



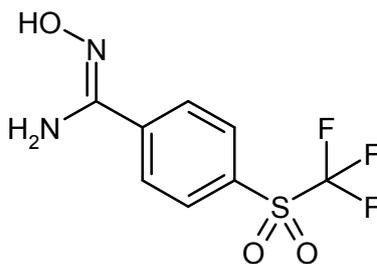
- 5 Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 756 mg (93 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 675 mg (4,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A / etapa 1.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,62 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 4,89 (s, ancho, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,04$  min,  $m/z = 197$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 3A

- 10 Amida de *N'*-Hidroxi-4-[(trifluorometil)sulfonil]bencenocarboximida



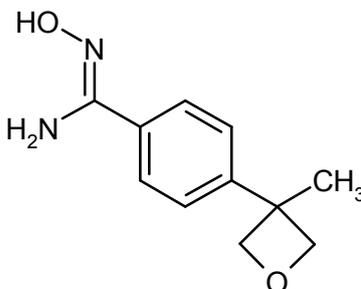
Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 5,08 g (97 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 4,60 g (19,56 mmol) de 4-[(trifluorometil)sulfonil]bencenocarbonitrilo [W. Su, *Tetrahedron. Lett.* 1994, 35 (28), 4955-4958].

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 10,26 (s, 1H), 8,13 (dd, 4H), 6,12 (s, 2H).

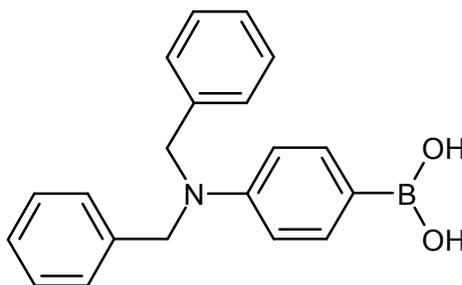
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,57$  min,  $m/z = 269$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 4A

Amida de *N'*-Hidroxi-4-(3-metiloxetan-3-il)bencenocarboximida



- 20 **Etapa 1:** Ácido [4-(Dibencilamino)fenil]borónico



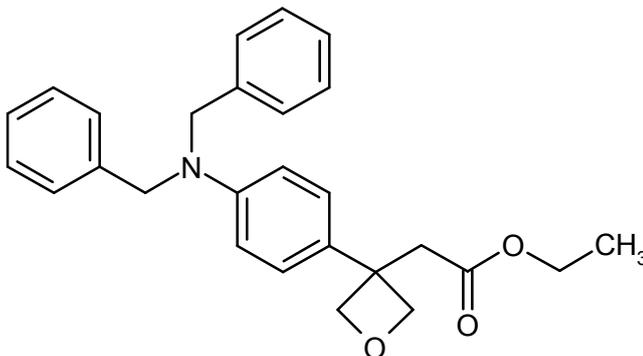
Una solución de 60 g (17,03 mmol) de *N,N*-dibencil-4-bromoanilina [T. Saitoh y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127 (27), 9696-9697] se introdujo inicialmente en una mezcla de 75 ml de éter dietílico anhidro y 75 ml de THF anhidro en condiciones inertes. Se añadieron gota a gota a esta solución a -78 °C 13,9 ml (22,14 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butil litio en hexano. Cuando hubo terminado la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 60 min, antes de añadir 6,3 ml (27,25 mmol) de éster triisopropílico de ácido bórico gota a gota a la misma temperatura. Después de otros 15 min a -78 °C, se dejó que la mezcla de reacción llegara hasta TA. Después de agitar a TA durante 3 h, se añadieron 18 ml de ácido clorhídrico 2 M y la mezcla resultante se agitó intensamente a TA durante 20 min. Después de diluir con aproximadamente 200 ml de agua, la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 200 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso obtenido se trituró con una mezcla de 50 ml de éter *tert*-butil metílico y 50 ml de pentano. Después de que el sólido resultante se hubo separado por filtración con succión y secado a alto vacío, se obtuvieron 3,91 g (72 % del teórico, pureza de 90 %) del compuesto del epígrafe, siendo empleado este en la etapa siguiente sin purificación posterior.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,58 (d, 2H), 7,32-7,30 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 6H), 6,66 (d, 2H), 4,70 (s, 4H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,35$  min.

EM (IEPpos):  $m/z = 318$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Etapa 2: {3-[4-(Dibencilamino)fenil]oxetan-3-il}acetato de etilo

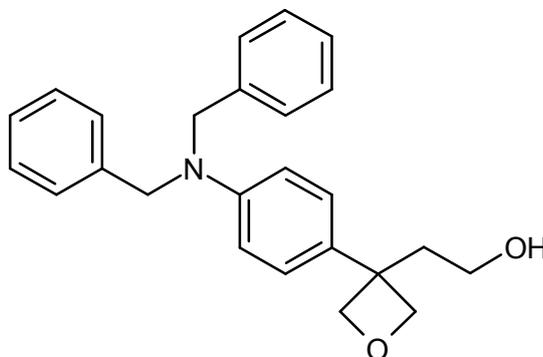


Se añadieron 10,7 ml (16,0 mmol) de una solución 1,5 M de hidróxido potásico a una solución de 304 mg (0,616 mmol) de dímero de cloruro de (1,5-ciclooctadieno)rodio(I) en 30 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron entonces sucesivamente soluciones de 1,75 g (12,31 mmol) de oxetan-3-ilidenacetato de etilo [G. Wuitschik y col., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2006, 45 (46), 7736-7739] en 1 ml de 1,4-dioxano y 3,91 g (12,31 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A / etapa 1 en 60 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. Esta se diluyó entonces con aproximadamente 200 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 200 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 20:1,  $\rightarrow$  5:1). Se obtuvieron 3,51 g (67 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,33-7,30 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 6H), 6,97 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,94 (d, 2H), 4,81 (d, 2H), 4,62 (s, 4H), 4,00 (cuadruplete, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,11 (t, 3H).

CL/EM (procedimiento E, IEPpos):  $T_R = 2,57$  min,  $m/z = 416$   $[M+H]^+$ .

Etapa 3: 2-{3-[4-(Dibencilamino)fenil]oxetan-3-il}etanol



5 Se añadieron 4,9 ml (4,88 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF gota a gota a una solución de 2,90 g (6,98 mmol) del compuesto del ejemplo 4A / etapa 2 en 145 ml de THF anhidro en condiciones inertes y a una temperatura de 0 °C. Cuando había finalizado la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadieron entonces cuidadosamente 2 g de tierra de diatomeas y 2 ml de agua. La mezcla heterogénea se filtró con succión sobre un papel de filtro. El filtrado se diluyó con aproximadamente 250 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 250 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 2,34 g (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

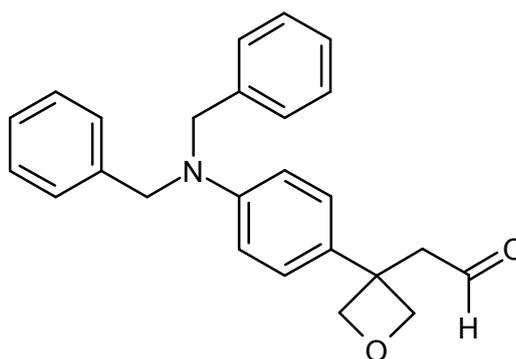
15 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,36-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 6H), 6,88 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 4,93 (d, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,63 (s, 4H), 3,55 (cuadruplete, 2H), 2,29 (t, 2H), 1,12 (t, 1H).

HPLC (procedimiento B):  $T_R = 3,98$  min.

EM (IQD,  $NH_3$ ):  $m/z = 374$   $[M+H]^+$ .

CL/EM (procedimiento E, IEPpos):  $T_R = 2,15$  min,  $m/z = 374$   $[M+H]^+$ .

Etapa 4: {3-[4-(Dibencilamino)fenil]oxetan-3-il}acetaldehído



20 Se añadieron gota a gota 807  $\mu$ l de DMSO anhidro a una solución de 496  $\mu$ l (5,68 mmol) de cloruro de oxalilo en 5 ml de cloruro de metileno anhidro a -78 °C en condiciones inertes. Después de 20 min, se añadió gota a gota lentamente a la misma temperatura una solución de 1,93 g (5,17 mmol) del compuesto del ejemplo 4A / etapa 3 en 5 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de agitar a -78 °C durante 60 min, se añadieron gota a gota 3,7 ml (26,87 mmol) de trietilamina anhidra. Después de otros 10 minutos a esta temperatura, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA. La mezcla se introdujo entonces en un filtro de succión lleno con gel de sílice y se llevó a cabo una elución primero con ciclohexano y luego con ciclohexano/acetato de etilo 7:1  $\rightarrow$  1:1. Las fracciones de producto se reunieron y se evaporaron hasta sequedad y el residuo se recogió en acetato de etilo. El lavado se llevó a cabo sucesivamente con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro

25

30 sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un

evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,81 g (92 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

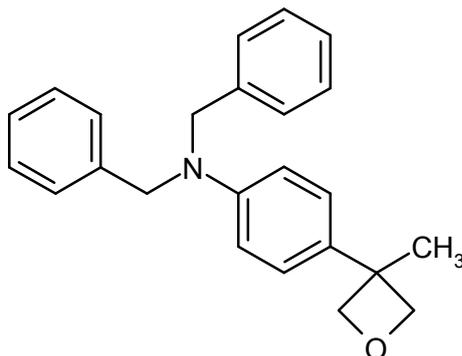
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 9,69 (t, 1H), 7,34-7,31 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 6H), 6,97 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 5,00 (d, 2H), 4,72 (d, 2H), 4,63 (s, 4H), 3,18 (d, 2H).

HPLC (procedimiento B):  $T_R = 4,61$  min.

5 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 372$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,43$  min,  $m/z = 372$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 5: *N,N*-Dibencil-4-(3-metiloxetan-3-il)anilina

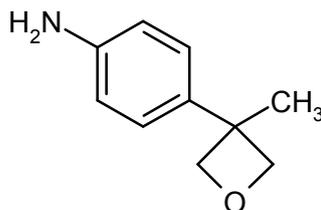


10 Una solución de 1,81 g (4,87 mmol) del compuesto del ejemplo 4A / etapa 4 y 13,57 g (14,62 mmol) de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) en 240 ml de tolueno se calentó a reflujo en condiciones inertes durante una hora. Después de enfriar hasta TA, se separaron por filtración los constituyentes insolubles. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 20:1  $\rightarrow$  5:1). Se obtuvieron 1,36 g (73 % del teórico, pureza de aproximadamente 90 %) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,35-7,31 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 6H), 7,07 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,90 (d, 2H), 4,64 (s, 4H), 4,55 (d, 2H), 1,96 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,55$  min,  $m/z = 344$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 6: 4-(3-Metiloxetan-3-il)anilina

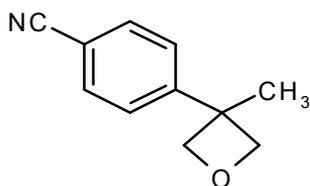


20 Una solución de 1,35 g (3,93 mmol) del compuesto del ejemplo 4A / etapa 5 en 135 ml de etanol se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo a través ("Cubo H" de ThalesNano, Budapest, Hungría) (condiciones: catalizador de Pd al 10%/C, modo de "todo hidrógeno", 1 ml/min, 50 °C). Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, el producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 4:1  $\rightarrow$  2:1). Se obtuvieron 386 mg (60 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,03 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,92 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 3,63 (s, ancho, 2H), 1,69 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 0,77$  min,  $m/z = 164$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 7: 4-(3-Metiloxetan-3-il)benzocarbonitrilo

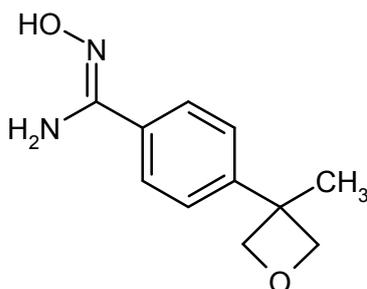


Primero, se añadieron 1,7 ml (20,7 mmol) de ácido clorhídrico concentrado y luego, gota a gota, una solución de 159 mg (2,30 mmol) de nitrito sódico en 5 ml de agua a una solución de 375 mg (2,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A / etapa 6 en 17 ml de agua a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, antes de añadir 1,1 g (10,3 mmol) de carbonato sódico sólido en porciones. La solución obtenida de este modo se añadió gota a gota a una solución de 257 mg (2,87 mmol) de cianuro de cobre (I) y 464 mg (7,12 mmol) de cianuro potásico en 16 ml de tolueno/agua (2:1) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se dejó entonces calentar la mezcla hasta TA. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de que el disolvente se hubiera separado en un evaporador rotatorio, el producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1). Se obtuvieron 390 mg (83 % del teórico, pureza de aproximadamente 84 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,66 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 4,92 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 1,73 (s, 3H).

CG/EM (procedimiento L, IEpos):  $T_R = 5,45$  min,  $m/z = 173$  (M) $^+$ .

**Etapa 8:** Amida de *N'*-hidroxi-4-(3-metiloxetan-3-il)benzenocarboximida



Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 297 mg (74 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 375 mg (1,83 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A / etapa 7.

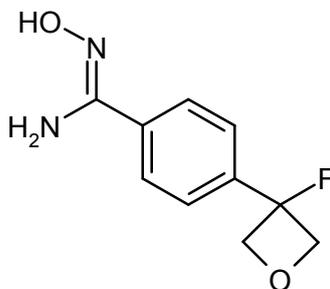
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,59 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 5,79 (s, ancho, 2H), 4,80 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 1,62 (s, 3H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 2,74$  min.

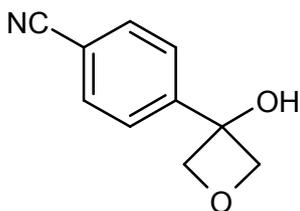
EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 207$  [M+H] $^+$ .

### Ejemplo 5A

Amida de 4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-*N'*-hidroxibenzenocarboximida



**Etapa 1:** 4-(3-Hidroxioxetan-3-il)benzenocarbonitrilo



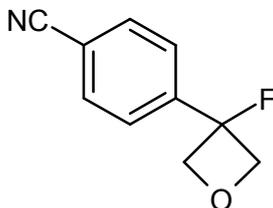
Se añadieron 11 ml (21,8 mmol) de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico gota a gota a una solución de 5,0 g (21,8 mmol) de 4-yodobenzonitrilo en 100 ml de THF anhidro a -40 °C en condiciones inertes. Después de que la mezcla se hubiera agitado a la misma temperatura durante 1,5 h, ésta se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente a una solución, igualmente enfriada hasta -78 °C, de 2,95 g (32,7 mmol, 80 % en cloruro de metileno) de 3-oxooxetano [G. Wuitschik y col., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2006, 45 (46), 7736-7739] en 100 ml de THF anhidro con la ayuda de una cánula. Cuando hubo terminado la adición, la mezcla de reacción se agitó primero a -78 °C durante 10 min, luego a 0 °C durante 2 h y finalmente a TA durante 30 min. Se añadieron entonces unos pocos ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico. El disolvente se eliminó en su mayor parte en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 200 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se purificó por cristalización en ciclohexano/acetato de etilo 10:1. Se obtuvieron 2,42 g (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

HPLC (procedimiento A):  $T_R$  = 3,09 min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  = 193  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

Etapa 2: 4-(3-Fluoro-oxetan-3-il)benzenocarbonitrilo

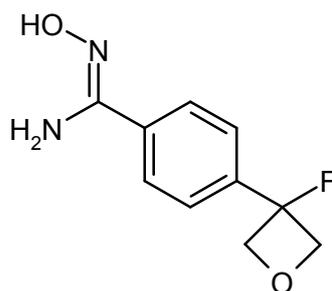


Una solución de 662 mg (4,11 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 5 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota a una suspensión de 600 mg (3,43 mmol) del compuesto del ejemplo 5A / etapa 1 en 55 ml de cloruro de metileno a -78 °C en condiciones inertes. Después de 30 min a -78 °C, la mezcla de reacción se calentó muy rápidamente hasta -20 °C con ayuda de un baño de hielo/agua. Después de aproximadamente 30 segundos, se añadieron 20 ml de solución de hidróxido sódico 1 M y se dejó calentar la mezcla hasta TA. Después de dilución con 150 ml de agua, la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de éter dietílico cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 8:1). Se obtuvieron 495 mg (82 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,76 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 5,15 (dd, 2H), 4,81 (dd, 2H).

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

Etapa 3: Amida de 4-(3-fluoro-oxetan-3-il)- $N'$ -hidroxibenzenocarboximida



Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, 470 mg (86 % del teórico) del compuesto del epígrafe se obtuvieron a partir de 450 mg (2,54 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A / etapa 2.

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

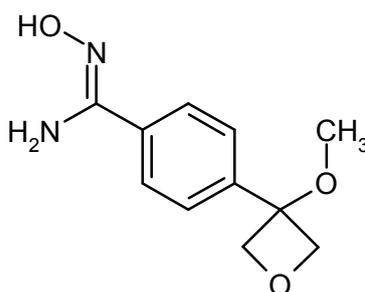
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 2,64$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 211$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

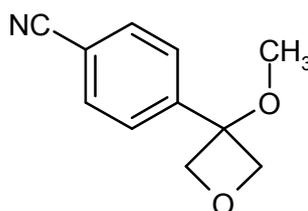
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 0,80$  min,  $m/z = 211$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 6A

10 Amida de *N'*-hidroxi-4-(3-metoxiojetan-3-il)benzenocarboximida



Etapa 1: 4-(3-Metoxiojetan-3-il)benzenocarbonitrilo



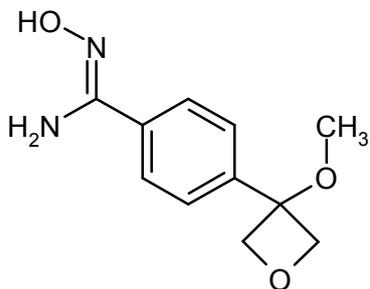
15 Se añadieron 151 mg (3,77 mmol) de una dispersión al 60% de concentración de hidruro sódico en aceite mineral a una solución de 600 mg (3,43 mmol) del compuesto del ejemplo 5A / etapa 1 en 12,5 ml de DMF anhidro a 5 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 h, antes de añadir 256  $\mu\text{l}$  (4,11 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se dejó alcanzar entonces TA. Después de agitar durante 15 h, se añadieron 150 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con aproximadamente 150 ml de éter dietílico cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración y eliminación del disolvente en un evaporador rotatorio, el residuo obtenido se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 20:1  $\rightarrow$  4:1). Se obtuvieron 566 mg (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,92 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 4,81 (d, 2H), 4,74 (d, 2H), 3,07 (s, 3H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,63$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 207$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

25 CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,50$  min,  $m/z = 190$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Amida de *N'*-hidroxi-4-(3-metoxioxetan-3-il)benzenocarboximida

Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 520 mg (89 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 500 mg (2,64 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A / etapa 1.

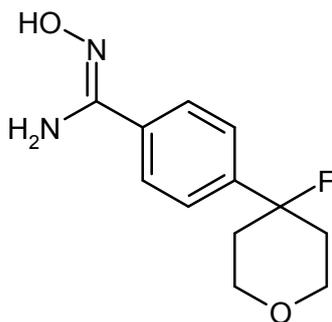
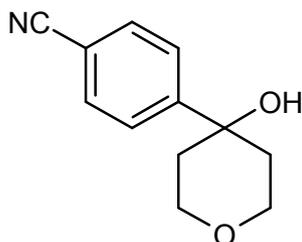
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,67 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,83 (s ancho, 2H), 4,77 (m, 4H), 3,03 (s, 3H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 2,54$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 223$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 7A**

- 10 Amida de 4-(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-*N'*-hidroxibenzenocarboximida

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

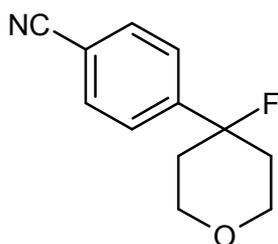
- 15 Por el procedimiento descrito en el ejemplo 5A / etapa 1, se hicieron reaccionar 25,0 g (109 mmol) de 4-yodobenonitrilo con 16,4 g (164 mmol) de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona dando 7,56 g (34 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

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

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,35$  min.

- 20 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 204$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 221  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

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



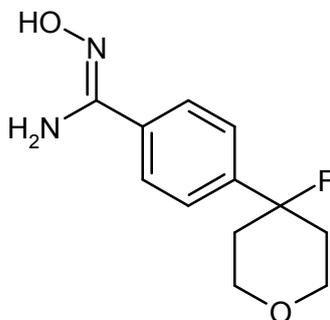
Por el procedimiento descrito en el ejemplo 5A / etapa 2, se hicieron reaccionar 6,5 g (31,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A / etapa 1 dando 3,73 g (57 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,68 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 3,98-3,83 (m, 4H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,04$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 223$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

**Etapa 3:** Amida de 4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-N'-hidroxibencenocarboximida



10 Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 3,57 mg (88 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 3,5 g (17,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A / etapa 2.

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

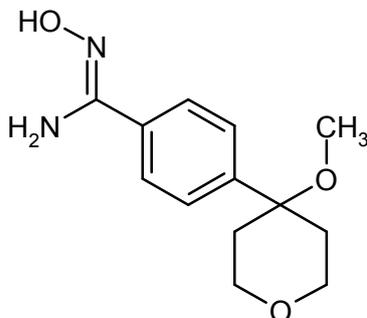
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,06$  min.

15 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 239$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

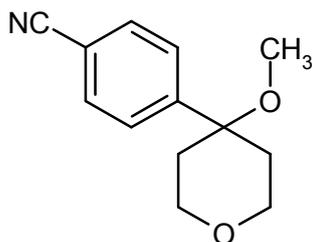
CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,40$  min,  $m/z = 239$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 8A

Amida de N'-hidroxi-4-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)bencenocarboximida



20 **Etapa 1:** 4-(4-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)bencenocarbonitrilo



Por el procedimiento descrito en el ejemplo 6A / etapa 1, se obtuvieron 238 mg (74 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 300 mg (1,48 mmol) del compuesto del ejemplo 7A / etapa 1 y 111  $\mu$ l (1,77 mmol) de yoduro de metilo.

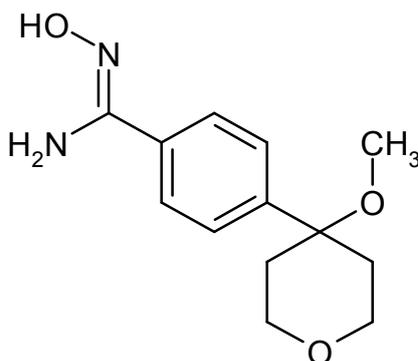
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,68 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 3,89-3,82 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,99$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 235$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

CG/EM (procedimiento L, IEpos):  $T_R = 6,57$  min,  $m/z = 217$  (M) $^+$ .

- 10 Etapa 2: Amida de *N'*-Hidroxi-4-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)benzenocarboximida



Por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 229 mg (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,921 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A / etapa 1.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,63 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 4H).

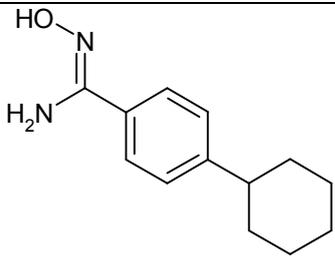
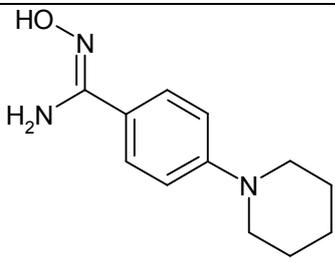
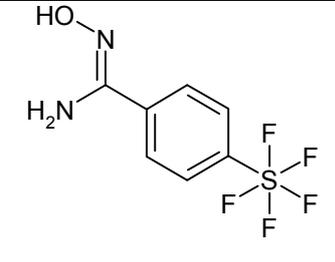
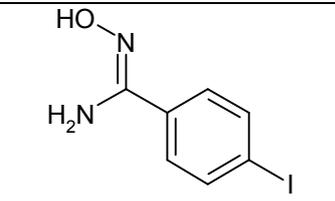
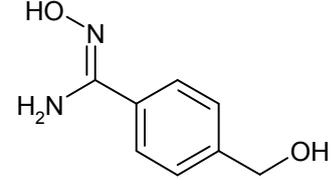
HPLC (procedimiento B):  $T_R = 2,95$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 251$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

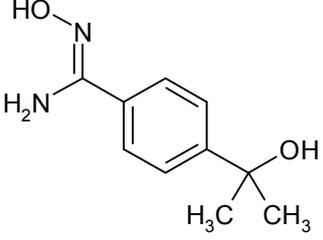
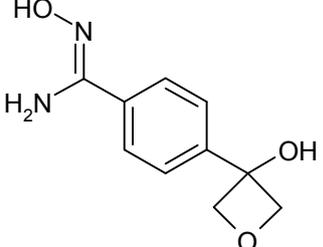
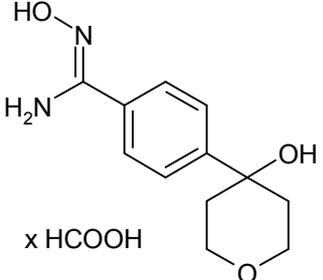
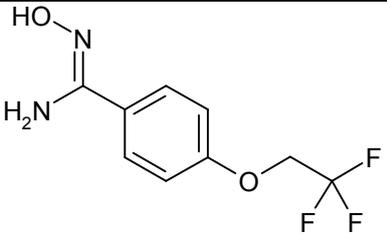
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 0,93$  min,  $m/z = 251$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

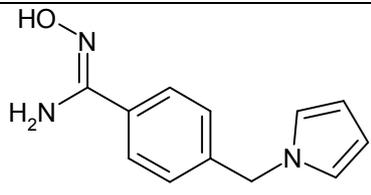
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se prepararon las amidas de *N'*-hidroxibenzenocarboximida listadas en la tabla siguiente a partir de los benzonitrilos correspondientes obtenidos de forma comercial. Los benzonitrilos que no se pudieron obtener de forma comercial se prepararon de acuerdo con las siguientes instrucciones en la literatura: 4-ciclohexilbenzenocarbonitrilo [E. Riguet y col., *J. Organomet. Chem.* 2001, 624 (1-2), 376-379], 4-(piperidin-1-il)benzenocarbonitrilo [A.-H. Kuthier y col., *J. Org. Chem.* 1987, 52 (9), 1710-1713], 4-(pentafluoro- $\lambda^6$ -sulfanil)benzenocarbonitrilo [P.J. Crowley y col., *Chimia* 2004, 58 (3), 138-142].

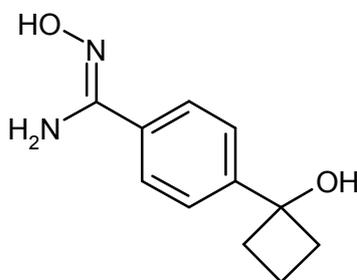
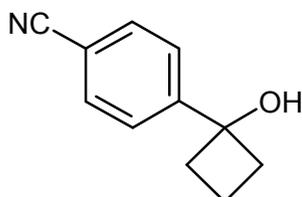
25

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL/EM
9A		1,24	219	H
RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,51 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,72 (s, ancho, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,45-1,31 (m, 4H), 1,28-1,19 (m, 1H).				
10A		1,11	220	D
RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 7,50 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,80 (s, ancho, 2H), 3,23-3,20 (m, 4H), 1,71-1,65 (m, 4H), 1,63-1,57 (m, 2H).				
11A		1,49	263	D
RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,99 (s, 1H), 7,94-7,85 (m, 4H), 6,00 (s, 2H).				
12A		1,98	263	G
RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,71 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,84 (s, ancho, 2H).				
13A		0,24	167	D

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL/EM
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,55 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,50 (d, 2H).
14A		0,21	215	F
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,98 (s, 1H), 7,92 (s, 4H), 6,00 (s, ancho, 2H), 3,23 (s, 3H).
15A		1,42	237	D
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,90 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 5,94 (s, 2H).
16A		0,65	219	F
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 11,2 (muy ancho, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,82 (ancho, 2H), 1,43 (s, 6H).
17A		0,75	209	I
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 7,95 (s, ancho, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,86 (s, ancho, 2H), 0,27 (s, 9H).
18A		3,69	221	A

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL/EM
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,43 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,70 (s, ancho, 2H), 4,84-4,81 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 2H).
19A		0,78	195	D
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,53 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 5,74 (s, ancho, 2H), 5,02 (s, 1H), 1,41 (s, 6H).
20A		0,39	209	D
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,61 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,79 (s, ancho, 2H), 4,76 (d, 2H), 4,68 (d, 2H).
21A		0,72	237	D
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,71 (ancho, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,17 (ancho, 1H), 5,78 (s, ancho, 2H), 5,06 (s, 1H), 3,78 (dd, 2H), 3,72-3,69 (m, 2H), 1,97 (dt, 2H), 1,52 (d, 2H).
22A		0,51	235	I
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 9,51 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 5,77 (s, ancho, 2H), 4,79 (cuadruplete, 2H).

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL/EM
23A		0,54	216	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 7,76 (ancho, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,68 (dd, 2H), 6,20 (dd, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,84 (s, ancho, 2H).			

**Ejemplo 24A**Amida de *N'*-hidroxi-4-(1-hidroxiciclobutil)benzenocarboximida5 Etapa 1: 4-(1-Hidroxiciclobutil)benzenocarbonitrilo

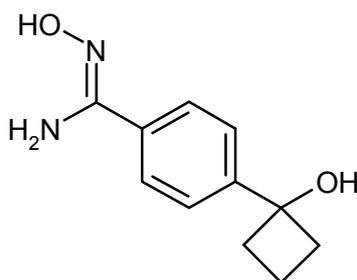
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5A / etapa 1, se obtuvieron 9,47 g (83 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 15,0 g (65,5 mmol) de 4-yodobenzonitrilo, 34,4 ml (68,8 mmol) de solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en éter dietílico) y 7,4 ml (98,2 mmol) de ciclobutanona. La purificación del producto se llevó a cabo por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1, → 4:1).

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,67 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A): T<sub>R</sub> = 3,47 min.

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 191 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

15 Etapa 2: Amida de *N'*-hidroxi-4-(1-hidroxiciclobutil)benzenocarboximida



5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 1,1 g del compuesto del epígrafe (92 % del teórico) a partir de 1,0 g (5,77 mmol) del compuesto del ejemplo 24A / etapa 1. Al contrario de lo que se describe en el ejemplo 1A / etapa 5, sin embargo, después de eliminar el disolvente se añadieron aproximadamente 50 ml de agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 50:1 → 10:1).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,57 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,79 (s, ancho, 2H), 5,50 (s, 1H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,97-1,60 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H).

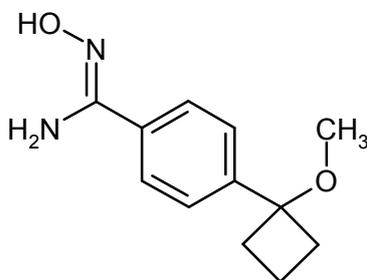
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 2,26$  min.

EM (IEpos):  $m/z = 207$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

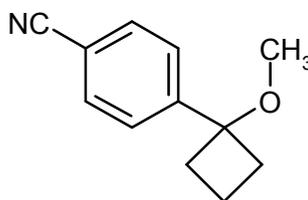
CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,25$  min,  $m/z = 207$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 15 Ejemplo 25A

Amida de *N'*-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzenocarboximida



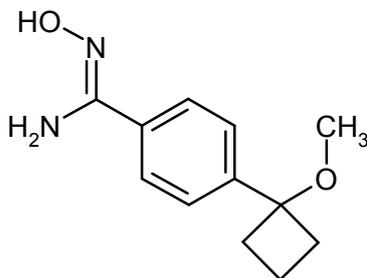
Etapa 1: 4-(1-Metoxiciclobutil)benzenocarbonitrilo



20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A / etapa 1, se obtuvieron 1,27 g (59 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 2,0 g (11,5 mmol) del compuesto del ejemplo 24A / etapa 1, 508 mg (12,7 mmol) de una dispersión al 60% de concentración de hidruro sódico en aceite mineral y 863  $\mu\text{l}$  (13,9 mmol) de yoduro de metilo. La purificación del producto se llevó a cabo por medio de MPLC (gel de sílice; fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 20:1, → 4:1).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,68 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 205$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

Etapa 2: Amida de *N'*-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzenocarboximida

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 1,28 g del compuesto del epígrafe (98 % del teórico) a partir de 1,1 g (5,87 mmol) del compuesto del ejemplo 25A / etapa 1.

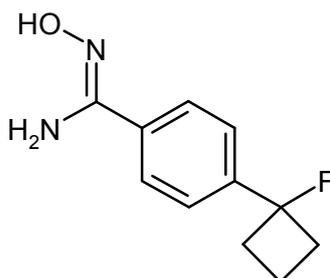
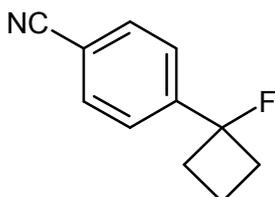
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,62 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,80 (s, ancho, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,37-2,24 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,02$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 221$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 26A**

- 10 Amida de 4-(1-fluorociclobutil)-*N'*-hidroxibenzenocarboximida

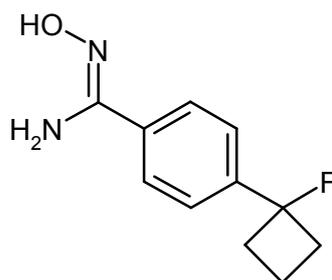
Etapa 1: 4-(1-Fluorociclobutil)benzenocarbonitrilo

- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 5A / etapa 2, se obtuvieron 1,39 g (69 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 2,0 g (11,5 mmol) del compuesto del ejemplo 24A / etapa 1 y 1,8 ml (13,9 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). La purificación del producto se llevó a cabo por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1,  $\rightarrow$  5:1).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,69 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H).

- 20 CG/EM (procedimiento L, IEpos):  $T_R = 4,71$  min,  $m/z = 155$   $[\text{M}-\text{HF}]^+$ .

Etapa 2: Amida de 4-(1-fluorociclobutil)-*N'*-hidroxibenzenocarboximida



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 1,16 g del compuesto del epígrafe (78 % del teórico) a partir de 1,25 g (7,13 mmol) del compuesto del ejemplo 26A / etapa 1.

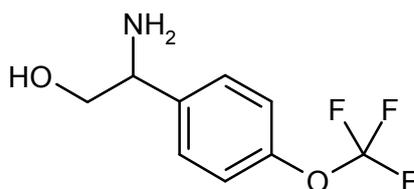
5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,67 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,87 (s, ancho, 2H), 2,72-2,52 (m, 5H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,17$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 209$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 27A

2-Amino-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etanol



10

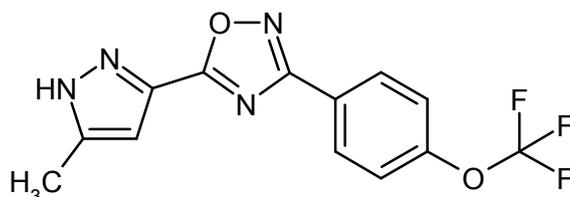
Se añadieron sucesivamente 834 mg (38,3 mmol) de borohidruro de litio y 1 ml (19,1 mmol) de ácido sulfúrico concentrado, disueltos en 1 ml de THF, a una solución de 3,0 g (12,8 mmol) de 4-(trifluorometoxi)fenilglicina racémica en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Se añadieron entonces 15 ml de metanol y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron entonces 20 ml de solución de hidróxido sódico 4 M gota a gota a esta solución. Se formó un precipitado y se separó por filtración con succión y se desechó. El filtrado se libró de los disolventes orgánicos en un evaporador rotatorio. El residuo se extrajo tres veces con aproximadamente 20 ml de tolueno cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se concentraron en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 2,25 g (80 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,48 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 5,63 y 5,51 (cada uno ancho, juntos 2H), 4,91 (ancho, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H).

20 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 222$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 28A

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



25 Se añadieron sucesivamente 23,3 g (0,121 mol) de EDC, 16,4 g (0,121 mol) de HOBt y 26,7 g (0,121 mol) de amida de *N'*-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzenocarboximida a una solución de 15,3 g (0,121 mol) de ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico en 600 ml de DMF anhidro a TA. La mezcla se agitó primero a TA durante 2 h y luego a 140 °C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 2 litros de agua y se extrajo tres veces con 1 litro de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente

30

se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se purificó por medio de filtración con succión sobre un filtro de succión lleno de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:1). Las fracciones de producto se reunieron y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio hasta un grado tal que el producto comenzó a precipitar. La precipitación se llevó hasta su finalización a TA. Filtrando y luego concentrando las aguas madres, se obtuvieron dos fracciones de sólido, que se reunieron y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 19,7 g (52 % del teórico) del compuesto del epígrafe en total de este modo.

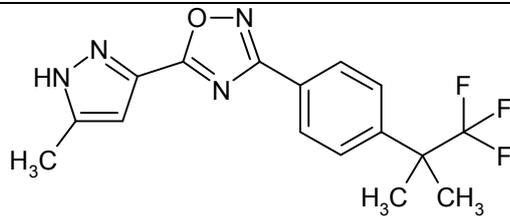
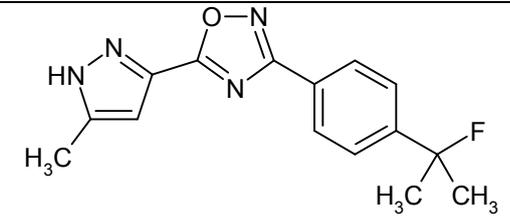
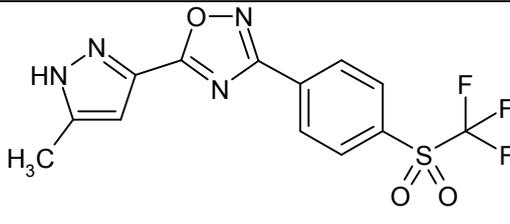
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 10,75 (ancho, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

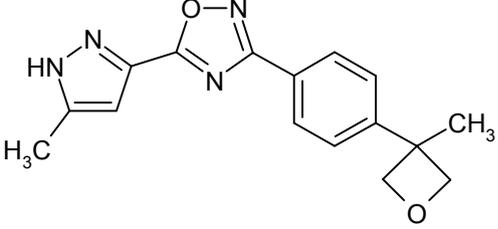
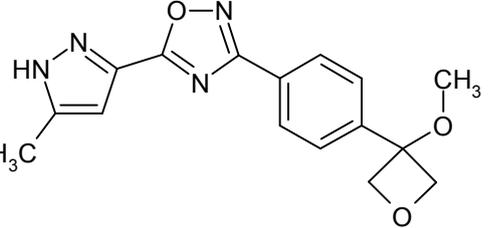
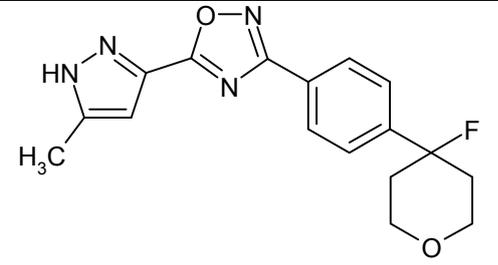
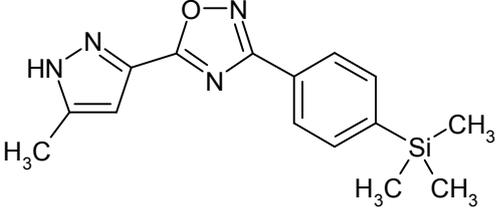
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,72$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 311$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

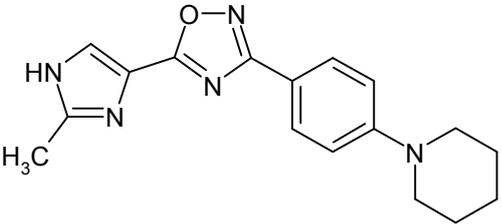
10 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,27$  min,  $m/z = 311$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Los compuestos listados en la tabla siguiente se prepararon por el procedimiento descrito en el ejemplo 28A a partir de ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, ácido 5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico, ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico o ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico hidratado y las correspondientes amidas de *N'*-hidroxibencenocarboximida. El tiempo de reacción durante el cual se llevó a cabo la agitación a TA fue de 0,5 a 4 horas, dependiendo del tamaño del lote. La mezcla se calentó seguidamente a 140 °C durante 1 a 15 h. Dependiendo de la polaridad del producto obtenido, este ya precipitaba al añadir agua después de finalizar la reacción, y este se lavó a continuación y se secó bajo alto vacío. De forma alternativa, como se ha descrito antes, la mezcla se trató por extracción y se purificó a continuación el producto por cromatografía sobre gel de sílice; para la cromatografía se usaron diversas fases móviles. En algunos casos, fue posible omitir la cromatografía y purificar el producto directamente por extracción agitando en cloruro de metileno, acetato de etilo, acetonitrilo o éter terc-butil metílico. El compuesto del Ejemplo 41A se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

Ejemplo	Estructura	HPLC: $T_R$ [min]	EM: $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	Procedimiento CL/EM
29A		1,34	337	F
	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 11,80 (s, ancho, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).			
30A		2,19	287	D
	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta/\text{ppm}$ ): 13,54 (s, ancho, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).			
31A		1,25	359	F

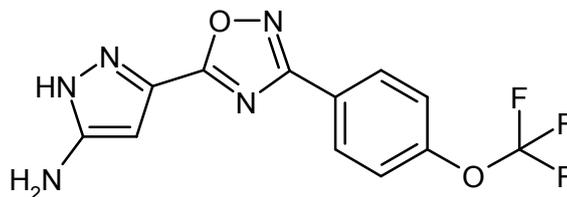
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL/EM
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 13,62 (s, ancho, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,38 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).
32A		1,98	297	C
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,17 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,00 (d, 2H), 4,68 (d, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).
33A		0,99	313	F
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 13,54 (s, ancho, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,78 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).
34A		4,24	329	C
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 10,73 (ancho, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H).
35A		2,39	299	E
				RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 11,3 (s, ancho, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 0,31 (s, 9H).

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL/EM
36A		1,11	295	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 10,52 (ancho, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).			
37A		1,02	293	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 10,85 (ancho, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,60 (t, 1H), 2,46 (s, 3H).			
38A		2,41	365	E
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 11,73 (ancho, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,37 (s, 1H).			
39A		2,18	342	E
	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 8,20 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,34 (s, 1H).			
40A		1,08	311	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,23 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).			

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL/EM
41A		0,97	310	F
RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 9,61 (ancho, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 3,31-3,27 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 6H).				

**Ejemplo 42A**

3-{3-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-5-amina



5 Una solución de 342 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 39A en 43 ml de acetato de etilo se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo a través ("Cubo H" de ThalesNano, Budapest, Hungría) (condiciones: catalizador de Pd al 10%/C, 1 x 10<sup>5</sup> Pa de H<sub>2</sub>, 25 °C, 1 ml/min). Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, el producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 322 mg (93 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

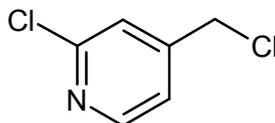
10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 12,49 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,44 (s, 2H).

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 312 [M+H]<sup>+</sup>.

CL/EM (procedimiento E, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,76 min, m/z = 312 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 43A**

2-Cloro-4-(clorometil)piridina



15 Se disolvió 1,00 g (6,97 mmol) de (2-cloropiridin-4-il)metanol en 40 ml de cloruro de metileno, se añadieron 10 ml de cloruro de tionilo a TA y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró entonces en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó en una mezcla de cloruro de metileno y solución acuosa de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró

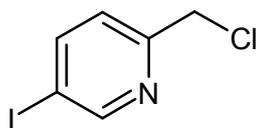
20 y se concentró en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,10 g (97 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,49 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,52 (s, 2H).

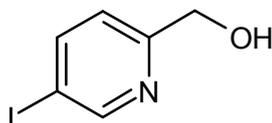
CL/EM (procedimiento E, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,43 min, m/z = 162 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44A**

2-(Clorometil)-5-yodopiridina



**Etapa 1:** 2-(Hidroximetil)-5-yodopiridina



5 Se añadieron 5,7 ml (9,07 mmol) de una solución 1,6 M de n-butilo litio en hexano gota a gota a una solución de 2,50 g (7,56 mmol) de 2,5-diiodopiridina en 90 ml de tolueno en condiciones inertes y a una temperatura de -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2,5 h y se añadieron entonces 756 µl de DMF anhidro a la misma temperatura. Después de otros 60 min a -78 °C, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -10 °C, se añadieron 572 mg (15,11 mmol) de borohidruro sódico sólido y continuó la agitación a 0 °C durante 30 min. Se añadieron entonces 25 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se calentó hasta TA. La fase orgánica se separó y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 890 mg (50 % del teórico) del compuesto del epígrafe (véanse a continuación los datos analíticos) y 243 mg (14 % del teórico) de la 5-(hidroximetil)-2-yodopiridina isomérica [condiciones de la HPLC preparativa: columna: Sunfire C18 OBD 5 µm, 19 mm x 150 mm; temperatura: 40 °C; fase móvil: agua/acetonitrilo/TFA acuoso al 1 % de concentración 76:5:19; caudal: 25 ml/min; se disolvieron 1,3 g de producto

10

15

bruto en una mezcla de 8 ml de TFA acuoso al 1% de concentración y 4 ml de acetonitrilo; volumen de inyección: 1 ml].

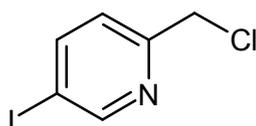
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,87 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,43 (ancho, 1H), 4,85 (s, 2H).

HPLC (procedimiento A): T<sub>R</sub> = 0,87 min.

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 236 [M+H]<sup>+</sup>.

20 CL/EM (procedimiento E, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,85 min, m/z = 236 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** 2-(Clorometil)-5-yodopiridina



25 Se añadieron 357 µl (4,88 mmol) de cloruro de tionilo gota a gota a una solución de 765 mg (3,26 mmol) del compuesto del ejemplo 44A / etapa 1 en 12 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 15 h. Se añadieron entonces aproximadamente 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de cloruro de metileno cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 541 mg (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

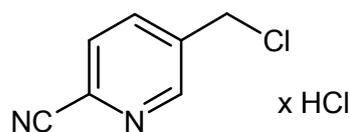
30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,79 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,61 (s, 2H).

EM (IEPpos): m/z = 254/256 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) [M+H]<sup>+</sup>.

CL/EM (procedimiento D, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,87 min, m/z = 254/256 (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 45A**

clorhidrato de 5-(clorometil)piridin-2-carbonitrilo



Se añadieron 272  $\mu$ l (3,73 mmol) de cloruro de tionilo a una solución de 250 mg (1,86 mmol) de 5-(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo [A. Ashimori y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38 (9), 2446-2458] en 5 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 6 h. Todos los constituyentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 263 mg (75 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

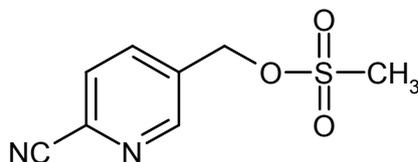
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,73 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,63 (s, 2H).

EM (IEPpos):  $m/z = 153/155$  ( $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,75$  min,  $m/z = 153/155$  ( $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Ejemplo 46A

Metanosulfonato de (6-cianopiridin-3-il)metilo



Se añadieron 3,51 ml (27,14 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,87 ml (25,05 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico sucesivamente a una solución de 2,8 g (20,87 mmol) de 5-(hidroximetil)piridin-2-carbonitrilo [A. Ashimori y col., *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38 (9), 2446-2458] en 50 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 1 h. Se añadieron entonces 10 ml de agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con aproximadamente 10 ml de cloruro de metileno cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se despojaron del disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se separó en sus componentes por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 2,12 g (48 % del teórico) del compuesto del epígrafe (véanse a continuación los datos analíticos) y 1,51 g (47 % del teórico) del compuesto descrito en el Ejemplo 45A.

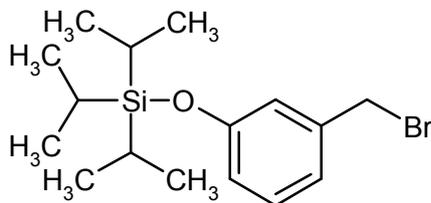
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,76 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 213$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 230  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

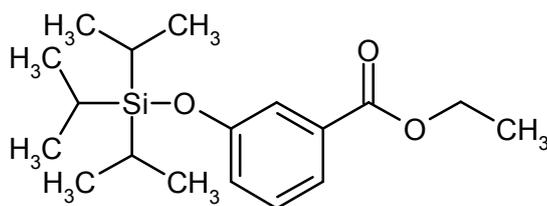
25 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,57$  min,  $m/z = 213$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 47A

[3-(Bromometil)fenoxi](tripropan-2-il)silano



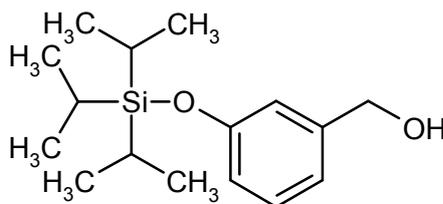
Etapa 1: 3-[(Tripropan-2-ilsilil)oxi]bencenocarboxilato de etilo



- Se añadieron 5,98 g (30,99 mmol) de cloruro de triisopropilsililo gota a gota a una solución de 5,0 g (30,09 mmol) de éster etílico del ácido 3-hidroxibenzoico y 2,41 g (35,35 mmol) de imidazol en 20 ml de DMF anhidro. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 15 h, se añadieron aproximadamente 100 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de éter dietílico cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por filtración con succión sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 1:1 como la fase móvil. Se obtuvieron 9,70 g (100 % del teórico) del compuesto del epígrafe.
- 5
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,62 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,37 (cuadruplete, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,28 (sept, 3H), 1,10 (d, 18H).

CG/EM (procedimiento L, IE):  $T_R = 6,62$  min,  $m/z = 322$  (M) $^+$ , 279 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) $^+$ .

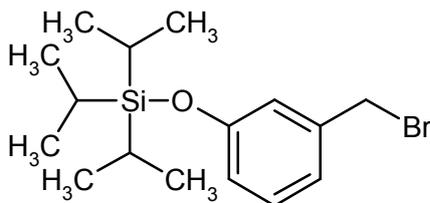
Etapa 2: {3-[(Tripropan-2-ilsilil)oxi]fenil}metanol



- En condiciones inertes, se diluyeron 50 ml (49,61 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF con 50 ml de éter dietílico anhidro, y se añadió entonces una solución de 8,0 g (24,80 mmol) del compuesto del ejemplo 47A / etapa 1 en 50 ml de éter dietílico anhidro gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron entonces primero unos pocos ml de metanol con el fin de solvolar el hidruro en exceso y luego aproximadamente 150 ml de ácido clorhídrico 0,1 M. La fase orgánica se separó rápidamente y la fase acuosa se extrajo dos veces con aproximadamente 50 ml de éter dietílico cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y posterior filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por filtración con succión sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:1 como la fase móvil. Se obtuvieron 6,69 g (96 % del teórico) del compuesto del epígrafe.
- 15
- 20
- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,20 (dd, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 4,64 (d, 2H), 1,61 (t, 3H), 1,26 (sept, 3H), 1,09 (d, 18H).

CG/EM (procedimiento L, IE):  $T_R = 6,38$  min,  $m/z = 280$  (M) $^+$ , 237 (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) $^+$ .

Etapa 3: [3-(Bromometil)fenoxi](tripropan-2-il)silano



- Se disolvió 1,0 g (3,57 mmol) del compuesto del ejemplo 47A / etapa 2 en 20 ml de THF anhidro y se añadieron 1,12 g (4,28 mmol) de trifetilfosfina. Después de que esto se había disuelto, se añadieron 1,42 g (4,28 mmol) de tetrabromometano. La mezcla se agitó entonces a TA durante 20 h. El precipitado que había precipitado se separó por filtración y se eliminó el disolvente del precipitado en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 1,10 g (90 % del teórico, pureza de
- 30

aproximadamente 90 %) del compuesto del epígrafe, que se usó sin purificación posterior.

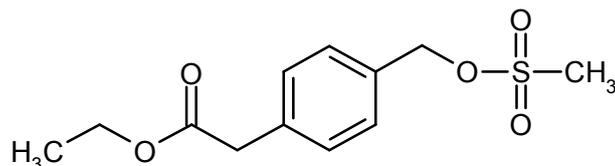
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,18 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,43 (s, 2H), 1,25 (sept, 3H), 1,10 (d, 18H).

HPLC (procedimiento B):  $T_R = 6,17$  min.

5 CG/EM (procedimiento L, IE):  $T_R = 6,56$  min,  $m/z = 342/344$  ( $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ ) ( $\text{M}$ ) $^+$ .

### Ejemplo 48A

(4-[[[(Metilsulfonyl)oxi]metil]fenil]acetato de metilo



10 Una solución de 1,1 g (5,66 mmol) de éster etílico del ácido [4-(hidroximetil)fenil]acético [G. Biagi y col., *Farmaco Ed. Sci.* 1988, 43 (7/8), 597-612] y 1,03 ml (7,36 mmol) de trietilamina en 10 ml de THF anhidro se enfrió hasta 0 °C. Se añadió entonces gota a gota una solución de 526  $\mu\text{l}$  (6,80 mmol) de cloruro de ácido metanosulfónico en 5 ml de THF anhidro. Después de 15 min a 0 °C, la mezcla se calentó hasta TA. Después de otra hora se añadieron aproximadamente 60 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto

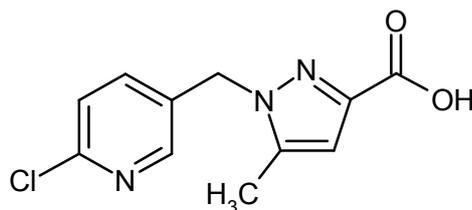
15 bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Se obtuvieron 1,19 g (56 % del teórico, pureza de aproximadamente 73 %) del compuesto del epígrafe, que se usó sin purificación posterior.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 290$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ .

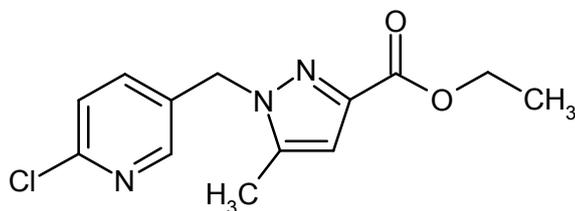
CL/EM (procedimiento C, IEPpos):  $T_R = 1,96$  min,  $m/z = 177$  ( $\text{M}-\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ ) $^+$ .

### 20 Ejemplo 49A

Ácido 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



Etapa 1: 1-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



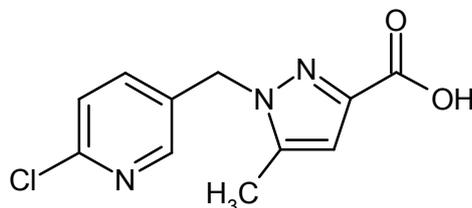
25 Se añadieron 9,46 g (84,3 mmol) de *terc*-butilato potásico a una solución de 10,0 g (64,9 mmol) de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 13,66 g (84,3 mmol) de 2-cloro-5-(clorometil)piridina en 162 ml de THF anhidro a 0 °C. Se dejó que la mezcla llegara hasta TA y se agitó a TA durante otras 18 h. Esta se diluyó entonces con 200 ml de acetato de etilo y 350 ml de agua, se mezclaron las fases intensamente y la fase acuosa, que se separó, se extrajo dos veces más con 200 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre

30 sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1  $\rightarrow$  2:1). Después de secar a vacío, se obtuvieron 12,4 g (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe con una pureza del 95 %.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,30 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,24 (cuadruplete, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

CL/EM (procedimiento C, IEPpos):  $T_R = 1,88$  min,  $m/z = 280$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: Ácido 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



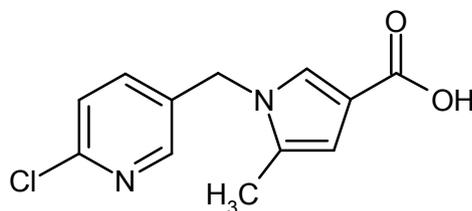
5 Se añadieron 3,39 g (84,7 mmol) de hidróxido sódico, disuelto en 100 ml de agua, a una solución de 11,85 g (42,36 mmol) del compuesto del ejemplo 49A / etapa 1 en 100 ml de THF y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se diluyó entonces con 150 ml de agua y se lavó una vez con 100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó hasta un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo tres veces con 150 ml de acetato de etilo cada vez. Las anteriores fases de acetato de etilo se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio. Después de haber secado el residuo a vacío, se obtuvieron 9,72 g (91 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 12,60 (s, ancho, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

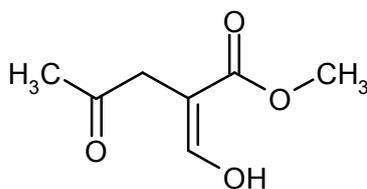
15 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,75$  min,  $m/z = 252$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 50A

Ácido 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

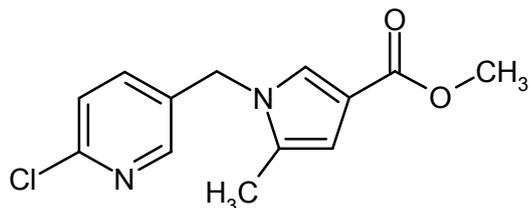


Etapa 1: 2-(Hidroximetiliden)-4-oxopentanoato de metilo



20 Se eliminó el aceite de 7,63 g (190,7 mmol) de una suspensión al 60 % de concentración de hidruro sódico en aceite mineral con pentano en condiciones inertes. Se añadieron entonces 150 ml de éter dietílico anhidro y, a 0 °C, 138  $\mu\text{l}$  (3,4 mmol) de metanol. Después de agitar a TA durante 10 min, la mezcla se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió lentamente una mezcla de 12,6 ml (204,3 mmol) de éster metílico del ácido fórmico y 30,0 g (170,2 mmol) de 4,4-dimetoxipentanoato de metilo [C. Meister y col., *Liebigs Ann. Chem.* 1983 (6), 913-921]. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron entonces aproximadamente 60 ml de hielo-agua y la mezcla se extrajo con 100 ml de éter dietílico. Se descartó el extracto orgánico y la fase acuosa se llevó hasta un pH de 2-3 con ácido clorhídrico 3 M. Esta se extrajo cuatro veces con aproximadamente 50 ml de éter terc-butil metílico cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se despojaron del disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 4,2 g (13 % del teórico, pureza de 85 %) del compuesto del epígrafe, empleándose este sin purificación posterior.

30 CG/EM (procedimiento L, IE):  $T_R = 3,33$  min,  $m/z = 158$  (M) $^+$ , 140 (M-H $_2$ O) $^+$ .

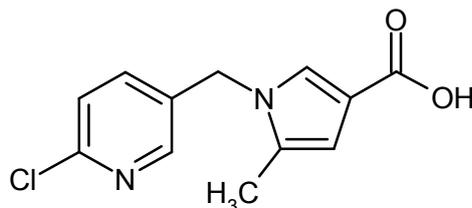
**Etapa 2:** 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4,20 g (22,73 mmol, pureza de 85 %) del compuesto del ejemplo 50A /etapa 1 y 3,24 g (22,73 mmol) de 5-(aminometil)-2-cloropiridina en 42 ml de metanol se agitó a TA durante tres días. El disolvente se eliminó entonces en un evaporador rotatorio y el producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 3,37 g (56 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,19 (d, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 6,38 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,10$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 265$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

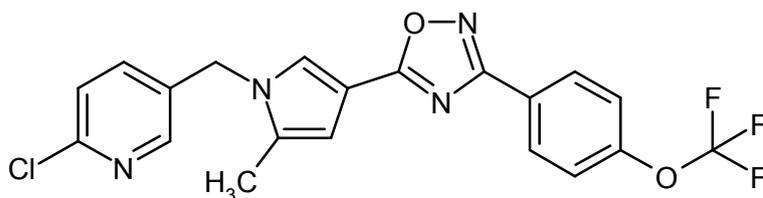
**Etapa 3:** Ácido 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se añadieron 14,5 ml (14,5 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 M gota a gota a una solución de 1,93 g (7,29 mmol) del compuesto del ejemplo 50A / etapa 2 en 38 ml de metanol. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 15 h. Después de enfriar hasta TA, se eliminó la mayor parte del metanol en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó primero con 100 ml de agua y luego se acidificó con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado formado se separó por filtración, se aclaró con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,41 g (76 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 11,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,59$  min.

EM (IEPpos):  $m/z = 251$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 51A****2-Cloro-5-[(2-metil-4-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirrol-1-il)metil]piridina**

Se añadieron 418  $\mu\text{l}$  (4,79 mmol) de cloruro de oxalilo a una solución de 400 mg (1,60 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A en 20 ml de cloruro de metileno anhidro a  $0^\circ\text{C}$  en condiciones inertes. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se eliminaron entonces todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido de este modo se secó a alto vacío durante 20 min. El residuo se disolvió de nuevo seguidamente en 4 ml de cloruro de metileno y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 527 mg (2,39 mmol) de amida de 4-(trifluorometoxi)-*N'*-hidroxibencenocaboximida y 445  $\mu\text{l}$  (3,19 mmol) de trietilamina en 16 ml de cloruro de metileno

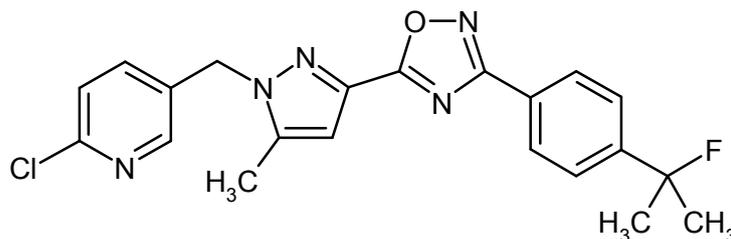
a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 16 h, se eliminaron de nuevo todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se disolvió en 30 ml de DMSO. Esta solución se calentó entonces a 140 °C en un horno de microondas durante 30 min (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W). Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 196 mg (28 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,24 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento C, IEPpos): T<sub>R</sub> = 3,01 min, m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 52A

2-Cloro-5-[(3-{3-[4-(2-fluoropropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]piridina

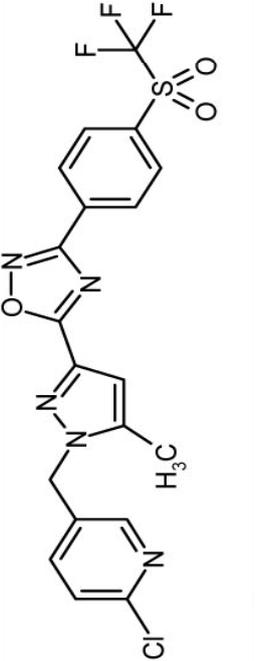
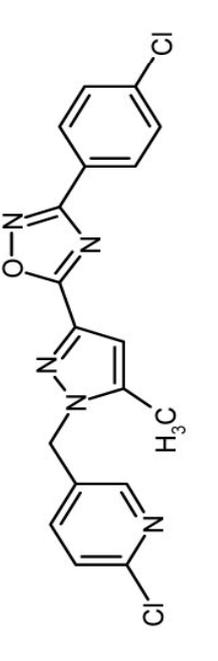
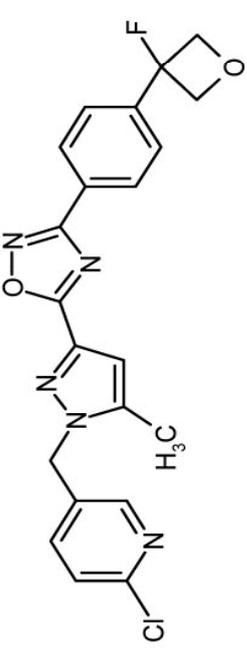


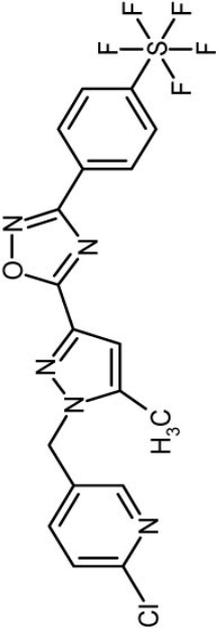
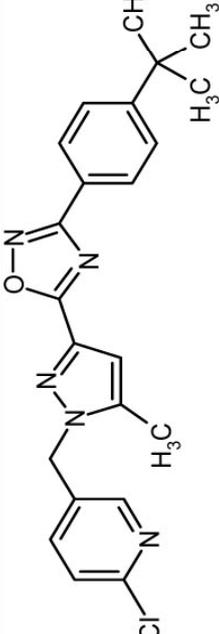
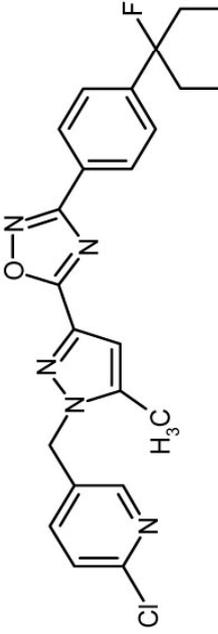
Se añadieron 508 mg (2,65 mmol) de EDC y 358 mg (2,65 mmol) de HOBt a una solución de 667 mg (2,65 mmol) del compuesto del ejemplo 49A en 10 ml de DMF anhidro a TA. Después de 30 min, se añadieron 520 mg (2,65 mmol) del compuesto del ejemplo 2A, disueltos en 5 ml de DMF. La mezcla se agitó primero a TA durante 1 h y luego a 140 °C durante 1 h. Después de enfriar, se eliminó la mayor parte del disolvente en un evaporador rotatorio. Se añadieron 50 ml de cada uno de agua y acetato de etilo. Después de separar las fases, la fase orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de cada uno de ácido cítrico acuoso concentrado al 10 %, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 418 mg (36 % del teórico, pureza de 93 %) del compuesto del epígrafe, empleándose este sin purificación posterior.

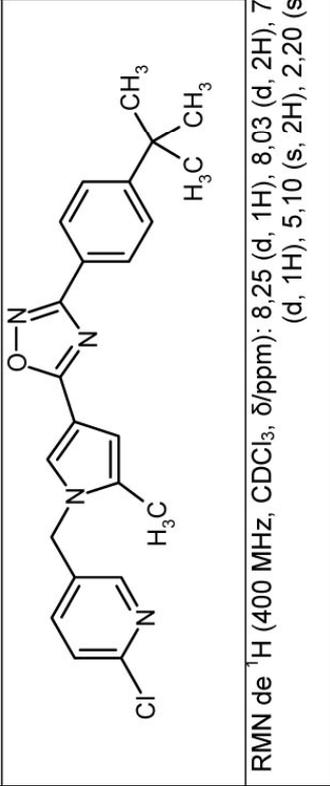
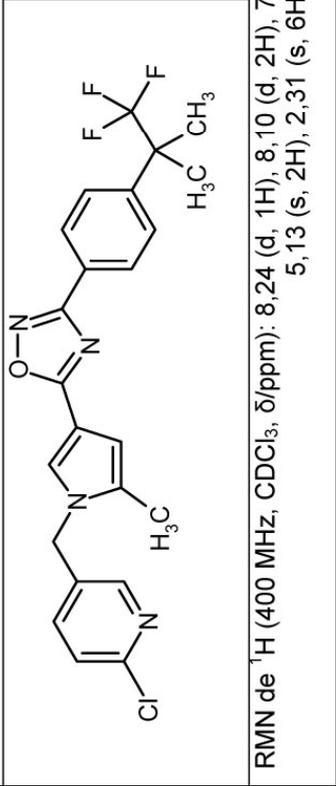
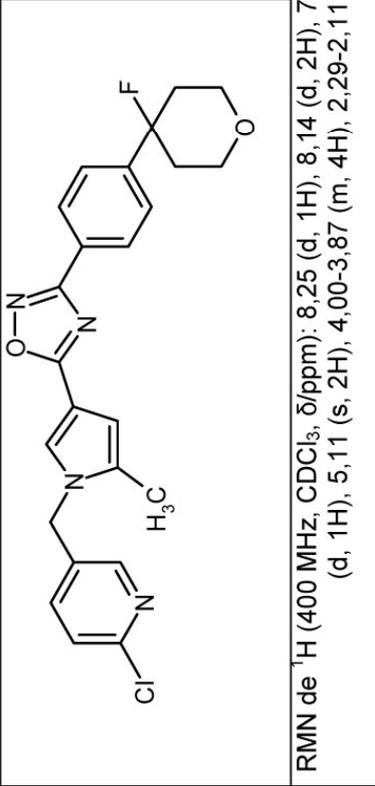
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 8,39 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

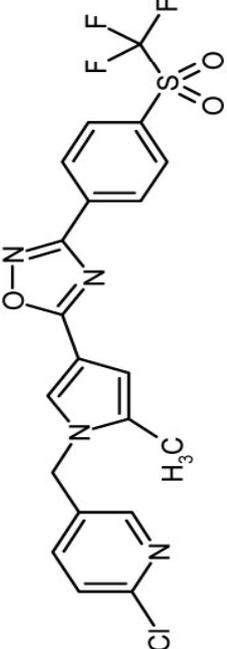
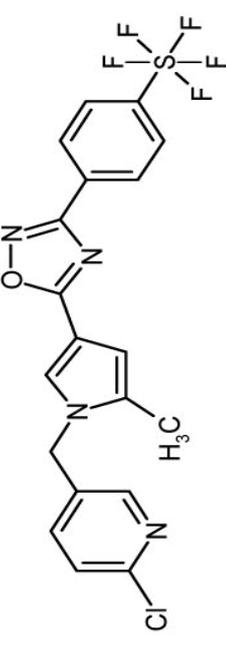
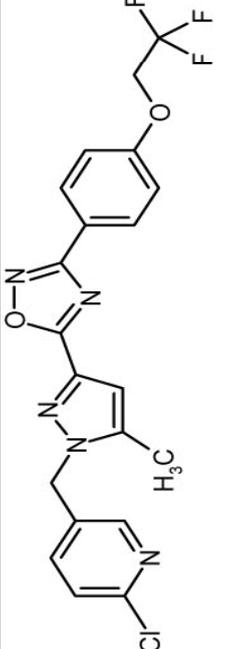
CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,43 min, m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>.

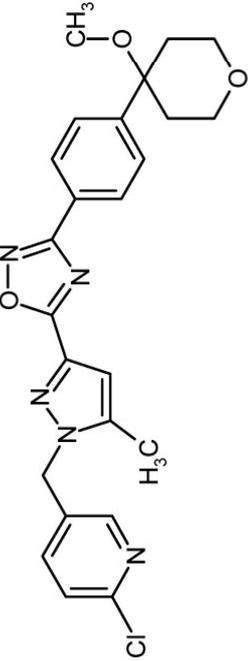
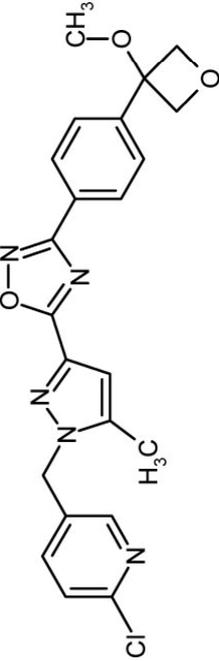
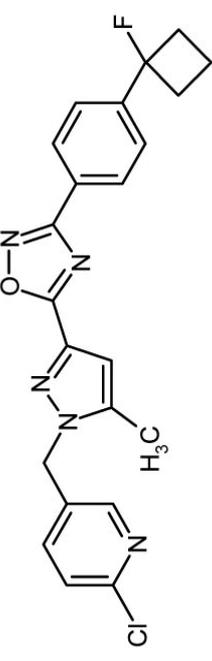
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de los precursores correspondientes de forma análoga a uno de los procedimientos descritos en el Ejemplo 51A y 52A. La preparación de la mayoría de las amidas de *N*'-hidroxicarboximida (hidroxiamidinas) empleadas se ha descrito antes; muy pocas estaban disponibles de forma comercial o se describe su preparación en la literatura.

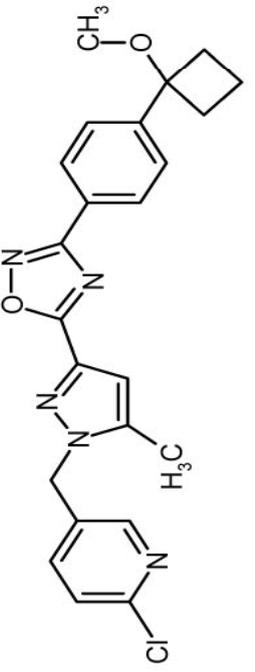
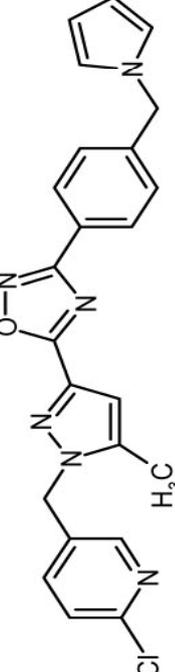
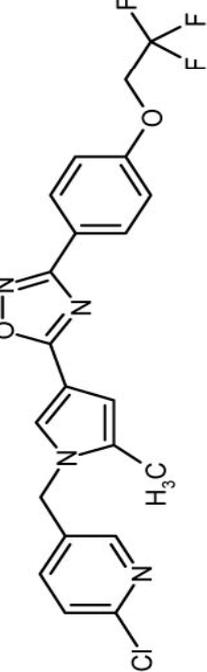
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
53A	 <p data-bbox="614 1010 708 1803">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 8,50 (d, 2H), 8,42-8,33 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).</p>	2,39	484	E
54A	 <p data-bbox="933 1010 1031 1803">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).</p>	1,42	386	F
55A	 <p data-bbox="1284 1010 1417 1803">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,05 (dd, 2H), 5,00 (dd, 2H), 2,33 (s, 3H).</p>	1,14	426	I

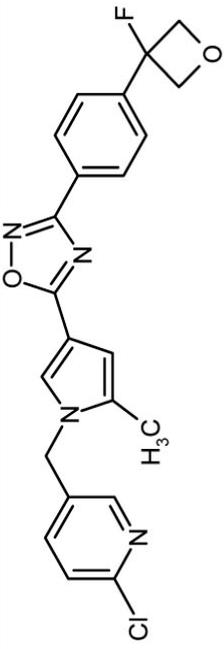
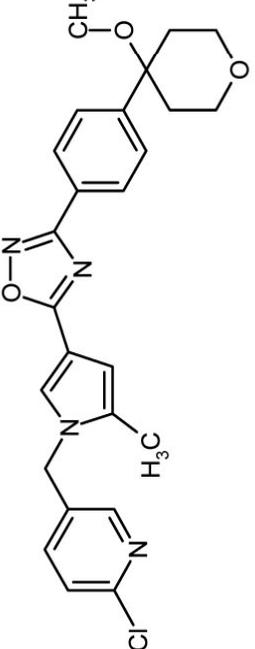
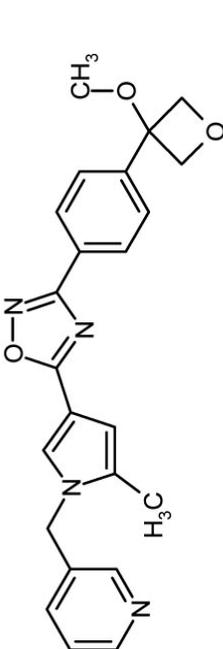
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
56A	 <p data-bbox="603 320 671 1800">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,31 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).</p>	1,50	478	F
57A	 <p data-bbox="922 320 991 1800">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,31 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).</p>	5,10	408	A
58A	 <p data-bbox="1321 320 1390 1800">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,00-3,86 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H).</p>	4,60	454	A

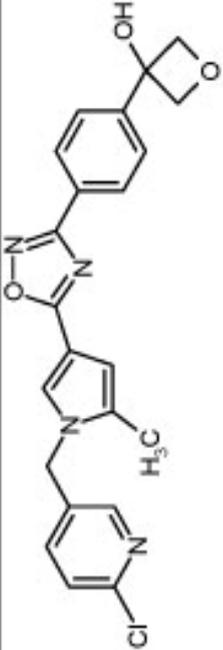
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
59A	 <p data-bbox="357 994 687 1780">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).</p>	5,20	407	A
60A	 <p data-bbox="687 994 1023 1780">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,24 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,21 (s, 3H).</p>	1,40	461	I
61A	 <p data-bbox="1023 994 1398 1780">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,00-3,87 (m, 4H), 2,29-2,11 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H).</p>	4,74	453	A

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
62A		4,95	483	A
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,43 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).			
63A		1,40	477	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25-8,20 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).			
64A		1,23	450	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,43 (cuadruplete, 2H), 2,33 (s, 3H).			

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
<b>65A</b>	 <p data-bbox="635 327 703 1809">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 4H).</p>	1,18	466	I
<b>66A</b>	 <p data-bbox="981 327 1050 1809">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,97 (d, 2H), 4,85 (d, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).</p>	1,11	438	I
<b>67A</b>	 <p data-bbox="1326 327 1394 1809">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,77-2,55 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H).</p>	1,32	424	I

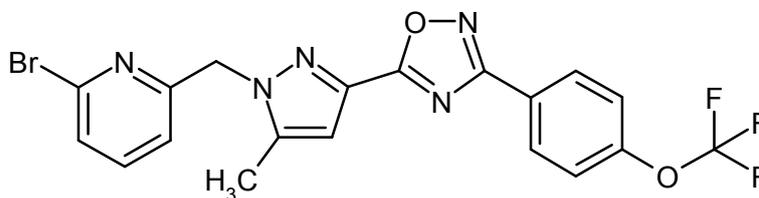
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
<b>68A</b>	 <p data-bbox="638 324 718 996">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,44-2,41 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).</p>	1,30	436	I
<b>69A</b>	 <p data-bbox="957 324 1037 996">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,31 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).</p>	1,24	431	I
<b>70A</b>	 <p data-bbox="1324 324 1404 996">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,42 (cuadruplete, 2H), 2,20 (s, 3H).</p>	1,30	449	I

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
71A	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,05 (dd, 2H), 5,00 (dd, 2H), 2,21 (s, 3H).</p>	1,21	425	I
72A	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,94-3,81 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11-1,97 (m, 4H).</p>	1,38	465	F
73A	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,96 (d, 2H), 4,85 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).</p>	1,17	437	I

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
74A	 <p data-bbox="566 1010 641 1809">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,97-4,94 (m, 4H), 2,78 (ancho, 1H), 2,20 (s, 3H).</p>	4,17	423	A

**Ejemplo 75A**

2-Bromo-6-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



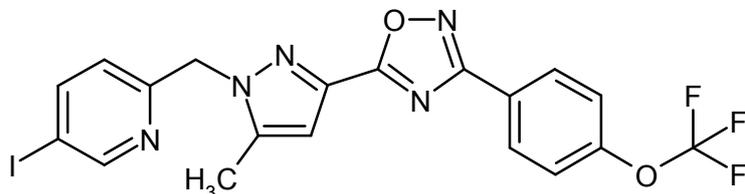
Se añadieron 0,73 g (6,49 mmol) de *tert*-butilato potásico sólido a una solución de 1,83 g (5,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A y 2,04 g (7,67 mmol) de metanosulfonato de (6-bromopiridin-2-il)metilo [T. Kawano y col., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2003, 76 (4), 709-720] en 50 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar seguidamente la TA. Después de 1,5 h, se añadieron aproximadamente 100 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y, después de filtrar, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se agitó con 30 ml de cloruro de metileno. Después de filtración y secado del residuo en el filtro, se obtuvo una primera cantidad de 1,21 g (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Las aguas madres se despojaron del disolvente en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). De esta forma se obtuvieron otros 0,42 g (16 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 8,20 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,53 min, m/z = 480/482 (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 76A**

5-Yodo-2-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



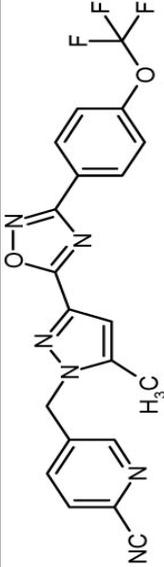
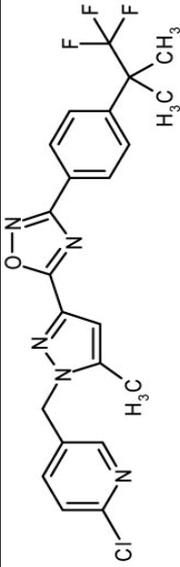
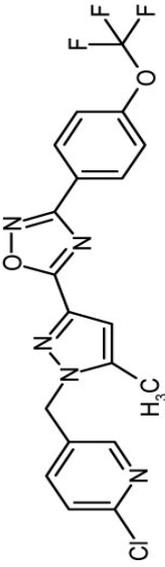
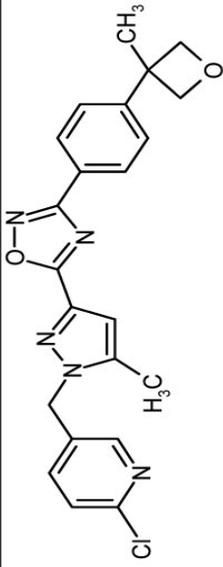
Se añadieron 219 mg (1,95 mmol) de *tert*-butilato potásico sólido a una solución de 504 mg (1,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A y 535 mg (2,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A en 20 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a continuación llegar hasta TA. Después de 15 h, se añadieron aproximadamente 100 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El compuesto del epígrafe se aisló por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 657 mg (77 % del teórico).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,79 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

HPLC (procedimiento B): T<sub>R</sub> = 5,25 min.

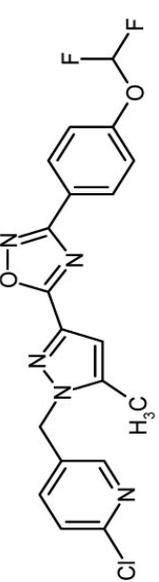
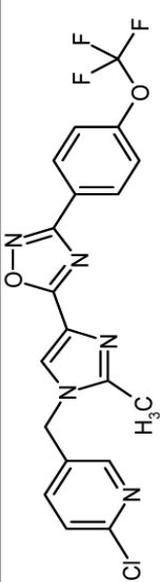
EM (IEPpos): m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir de los productos de partida correspondientes de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 75A y 76A. Dependiendo de la polaridad de los compuestos, estos se aislaron bien por extracción agitando en cloruro de metileno, acetato de etilo, acetonitrilo o éter dietílico, por medio de HPLC preparativa o por medio de MPLC sobre gel de sílice con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo como la fase móvil. Los cloruros, bromuros o metanosulfonatos de arilmetilo usados como productos de partida bien estuvieron disponibles de forma comercial, o se prepararon como se ha descrito antes, o se describe su preparación en la literatura: metanosulfonato de (6-cloropiridin-3-il)metilo [K.C. Lee y col., *J. Org. Chem.* 1999, 64 (23), 8576-8581].

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
77A		2,70	427	C
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,62 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).			
78A		2,94	462	C
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,33 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).			
79A		2,83	436	C
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,31 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).			
80A		1,26	422	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,00 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).			

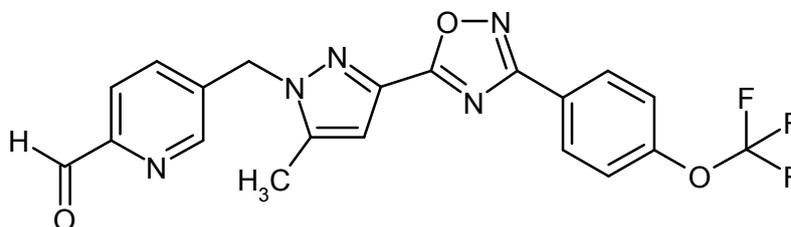
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
81A		1,47	436	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,37 (d, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).			
82A		1,55	459	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H und d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).			
83A		1,54	459	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).			
84A		2,85	527	E
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).			

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
85A		5,20	446	B
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,18 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).			
86A		1,52	446	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).			
87A		1,45	424	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 8,32 (dd, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,52-7,49 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,31 (s, 9H).			
88A		1,30	420	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,34-8,30 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).			

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
89A	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,32 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,60 (t, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).</p>	1,21	418	I
	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,32 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).</p>	1,29	436	F

**Ejemplo 91A**

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



Se añadieron 3,5 ml (3,5 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en heptano a una solución de 980 mg (2,30 mmol) del compuesto del ejemplo 77A en 30 ml de THF anhidro en condiciones inertes y a -78 °C. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a -78 °C durante 3 h, se añadieron 22 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se dejó calentar la mezcla hasta TA, mientras se agitaba. Luego se extrajo esta con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 300 mg (30 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

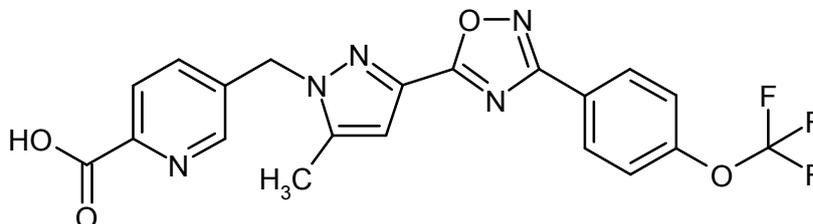
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 10,07 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 430 [M+H]<sup>+</sup>.

CL/EM (procedimiento C, IEPpos): T<sub>R</sub> = 2,66 min, m/z = 430 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92A**

Ácido 5-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-carboxílico



Se añadieron 5 ml de una solución de hidróxido potásico al 30 % de concentración en agua a una solución de 500 mg (1,17 mmol) del compuesto del ejemplo 77A en 5 ml de etanol y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron aproximadamente 20 ml de agua y el producto se precipitó con ácido clorhídrico concentrado. Este se separó por filtración, se lavó neutro con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 448 mg (86 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

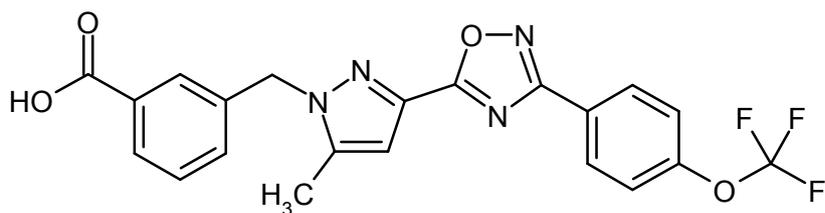
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,52 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 446 [M+H]<sup>+</sup>.

CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,22 min, m/z = 446 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 93A**

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



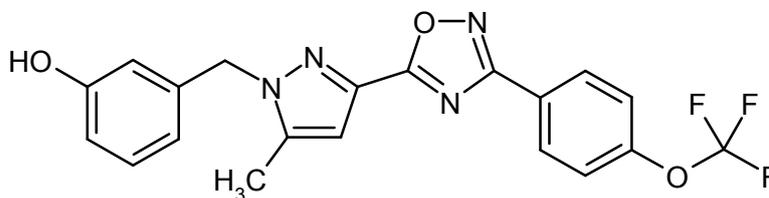
- 5 Se añadieron 89 ml (88,7 mmol) de una solución de hidróxido sódico 1 M a una suspensión de 8,13 g (17,7 mmol) del compuesto del ejemplo 82A en 120 ml de metanol y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. El metanol se eliminó en su mayoría en un evaporador rotatorio. La solución acuosa que quedó se acidificó con 100 ml de ácido clorhídrico 1 M, mientras se agitaba. El producto precipitó de este modo y se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 7,51 g (95 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,07 (s, ancho, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

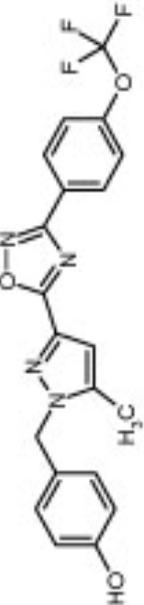
CL/EM (procedimiento C, IEPpos):  $T_R = 2,68$  min,  $m/z = 445$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 93A, se obtuvo el compuesto de la tabla siguiente por hidrólisis del éster correspondiente:



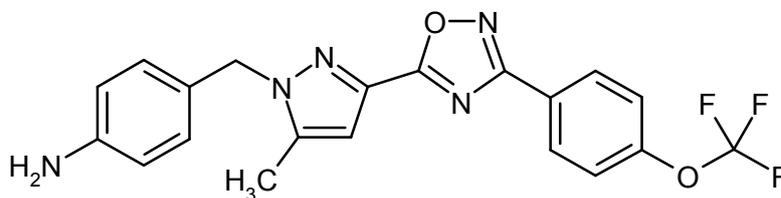
**Ejemplo 95A**3-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]-fenol

- 5 Se añadieron 199 mg (1,77 mmol) de terc-butolato potásico sólido a una solución de 500 mg (1,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A y 719 mg (2,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 47A en 10 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a continuación llegar hasta TA. Después de 15 h, se añadieron aproximadamente 100 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio.
- 10 El residuo obtenido de este modo se disolvió de nuevo en 20 ml de THF, y se añadieron 3,2 ml (3,2 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF a 0 °C. Después de que la mezcla se hubiera agitado a TA durante 1 h, se diluyó el lote con unos pocos ml de metanol y se separó en sus componentes directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 218 mg (32 % del teórico) del compuesto del epígrafe.
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,11 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).
- HPLC (procedimiento A): T<sub>R</sub> = 4,81 min.
- EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>.
- CL/EM (procedimiento E, IEPpos): T<sub>R</sub> = 2,34 min, m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 95A, se obtuvo el compuesto de la tabla siguiente a partir de los productos de partida correspondientes:

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
96A	 <p data-bbox="475 315 528 1832">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,24 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,31 (s, ancho, 1H), 2,26 (s, 3H).</p>	2,55	417	D

**Ejemplo 97A**

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

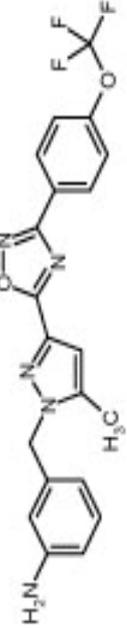


- 5 Una solución de 400 mg (0,898 mmol) del compuesto del ejemplo 85A en una mezcla de 25 ml de etanol y 25 ml de acetato de etilo se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo a través ("Cubo H" de ThalesNano, Budapest, Hungría) (condiciones: catalizador de Pd al 10%/C, modo de "todo hidrógeno", 1 ml/min, 25 °C). Después de eliminar el disolvente, el residuo se recogió en unos pocos ml de etanol y el material no disuelto se separó por filtración. Este material no disuelto era el material producto de partida, que se sometió a hidrogenación seguidamente una vez más como se ha descrito antes.
- 10 El producto bruto obtenido a partir de las dos hidogenaciones se combinó y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 229 mg (62 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,63 (d, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,69 (ancho, 2H), 2,27 (s, 3H).

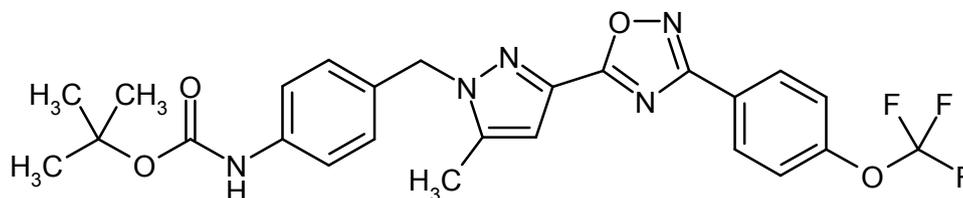
CL/EM (procedimiento C, IEPpos): T<sub>R</sub> = 2,57 min, m/z = 416 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 El compuesto de la tabla siguiente se preparó a partir del compuesto nitrogenado correspondiente por hidrogenación de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 97A:

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
98A	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,26 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,67 (s, ancho, 2H), 2,27 (s, 3H).</p>	2,63	416	D

**Ejemplo 99A**

{4-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenilo}carbamato de *terc*-butilo



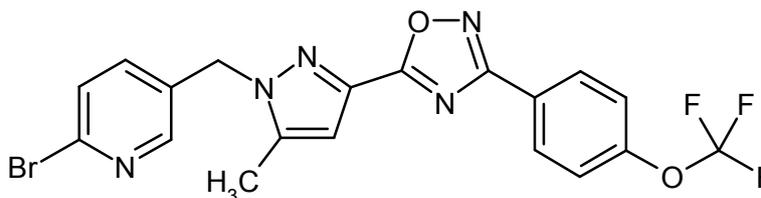
5 Se añadieron 134  $\mu$ l (0,963 mmol) de trietilamina y 3 mg (0,024 mmol) de DMAP a una solución de 200 mg (0,481 mmol) del compuesto del ejemplo 97A en 10 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 132 mg (0,602 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a TA durante otras 16 h. A continuación, esta se diluyó con 5 ml de metanol y el producto se aisló en dos porciones por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 74 mg (30 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,26 (d, 2H), 7,33 (2 d, juntos 4H), 7,12 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,49 (s, ancho, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento E, IEPpos):  $T_R = 2,74$  min,  $m/z = 516$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 100A**

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



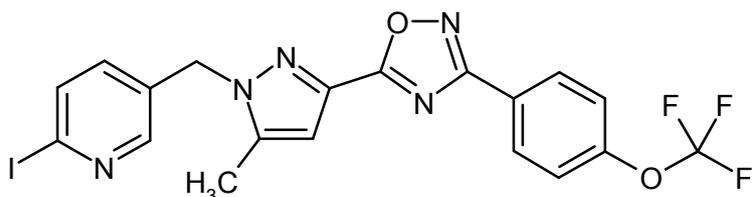
15 Se calentó a 120°C una mezcla de 1,95 g (4,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A y 1,37 g (8,95 mmol) de bromo(trimetil)silano en 0,5 ml de propionitrilo en un aparato de microondas durante 70 min, mientras se agitaba (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W). Durante esta operación se observó en los 10 primeros minutos un aumento relativamente acentuado en la presión y temperatura. Después de enfriar hasta TA, se añadieron otros 350 mg (2,29 mmol) de bromo(trimetil)silano y la mezcla se calentó a 120 °C en el horno de microondas durante otros 60 min. Durante esta operación se observó de nuevo en los 10 primeros minutos un aumento relativamente acentuado en la presión y temperatura. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica reunida se lavó una vez con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:2). Se obtuvieron 1,45 g (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe con una pureza de 86 % de acuerdo a la CL-EM. Se obtuvo aproximadamente 10 % del producto de partida (compuesto del Ejemplo 79A) como una impureza.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,31 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

30 CL/EM (procedimiento E, IEPpos):  $T_R = 2,54$  min,  $m/z = 480$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 101A**

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



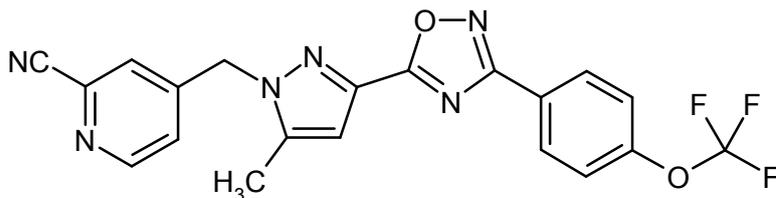
Se añadieron 103 mg (0,688 mmol) de yoduro sódico y 27 mg (0,252 mmol) de cloro(trimetil)silano a una solución de 100 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 79A en 0,5 ml de propionitrilo en un recipiente de reacción de microondas a TA, después de lo cual la mezcla de reacción asumió rápidamente una consistencia sólida. Esta mezcla se calentó entonces a 120 °C en un aparato de microondas durante 1 h (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W). Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua. Se formaron dos fases líquidas, que se separaron entre sí. La fase orgánica se purificó directamente, sin purificación posterior, por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Se obtuvieron 61 mg (50 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,29 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,52$  min,  $m/z = 528$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 102A

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



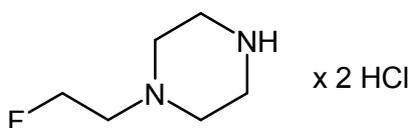
Se introdujeron 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 81A inicialmente en 3,4 ml de dimetilacetamida, se añadieron sucesivamente a TA 31 mg (0,266 mmol) de cianuro de cinc, 6,7 mg (0,020 mmol) de trifluoroacetato de paladio(II), 16 mg (0,040 mmol) de 2-(di-*tert*-butilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico y 6 mg (0,092 mmol) de polvo de cinc (97,5 %, 325 de malla) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se añadieron otros 6,7 g (0,020 mmol) de trifluoroacetato de paladio(II) y la mezcla se agitó a 90 °C durante otras 24 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron de nuevo 6,7 mg (0,020 mmol) trifluoroacetato de paladio(II), 16 mg (0,040 mmol) de 2-(di-*tert*-butilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico y 6 mg (0,092 mmol) de polvo de cinc (97,5 %, 325 de malla) y la mezcla se agitó de nuevo a 90 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se separaron por filtración los constituyentes sólidos y la mezcla que quedó se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones que contenían producto combinado se concentraron en un evaporador rotatorio hasta un pequeño volumen de residuo y luego se añadió bicarbonato sódico, después de lo cual precipitó un sólido. Este se separó por filtración y se secó a vacío. Se obtuvieron de este modo 21 mg (11 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,71 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

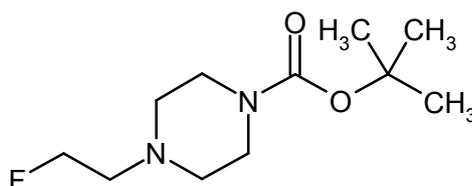
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,52$  min,  $m/z = 427$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 103A

Diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperazina



Etapa 1: 4-(2-fluoroetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

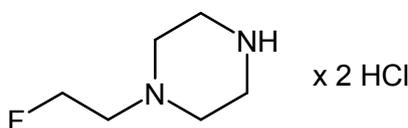


5 Una mezcla de 1,00 g (5,37 mmol) de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, 937  $\mu$ l (8,05 mmol) de 1-bromo-2-fluoroetano y 1,86 g (13,4 mmol) de carbonato potásico en 15 ml de acetonitrilo se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta TA, el material sin disolver se separó por filtración y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por medio de MPLC (gel de sílice; fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtuvieron 1,12 g (89 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 4,58 (td, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,71 (td, 2H), 2,48 (t, 4H), 1,46 (s, 9H).

CG/EM (procedimiento L, IE):  $T_R = 4,74$  min,  $m/z = 232$   $[\text{M}]^+$ .

Etapa 2: Diclorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperazina

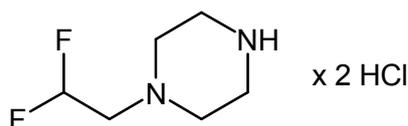


10 Se añadieron 30 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano a 1,10 g (4,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 103A / etapa 1 y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Todos los constituyentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se agitó con éter dietílico, se separó por filtración con succión y se aclaró con éter dietílico. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 938 mg (97 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

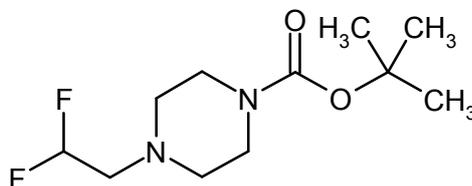
EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 133$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 104A

Diclorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)piperazina



20 Etapa 1: 4-(2,2-Difluoroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

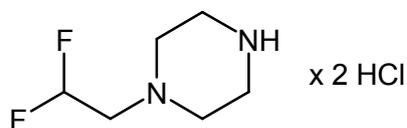


25 Se añadieron 1,35 ml (9,66 mmol) de trietilamina anhidra y 1,27 ml (7,52 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a una solución de 408  $\mu$ l (6,44 mmol) de 2,2-difluoroetanol en 10 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió una solución de 1,0 g (5,37 mmol) de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. Después de 16 h, se añadieron aproximadamente 20 ml de agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por medio de MPLC (gel de sílice; fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtuvieron 538 mg (45 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 5,88 (tt, 1H), 3,43 (t, 4H), 2,75 (dt, 2H), 2,53 (t, 4H), 1,45 (s, 9H).

CG/EM (procedimiento L, IE):  $T_R = 4,41$  min,  $m/z = 250$   $[M]^+$ .

Etapa 2: Diclorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)piperazina

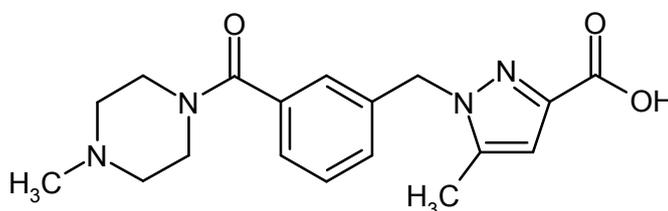


- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 103A / etapa 2, se obtuvieron 257 mg (92 % del teórico) del compuesto del epígrafe partiendo de 314 mg (1,26 mmol) del compuesto del ejemplo 104A / etapa 1.

EM (IQD,  $NH_3$ ):  $m/z = 151$   $[M+H]^+$ .

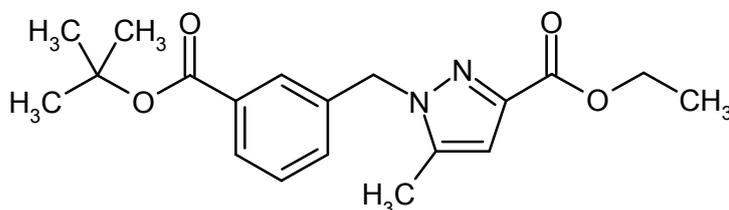
### Ejemplo 105A

Ácido 5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1H-pirazol-3-carboxílico



10

Etapa 1: 1-[3-(*tert*-Butoxicarbonil)bencil]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



15

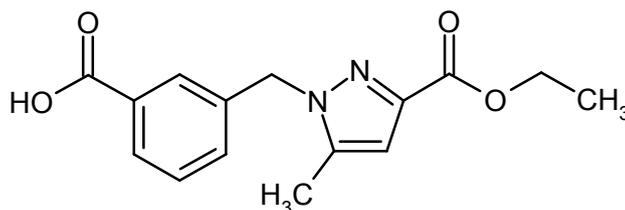
20

Se añadieron 1,90 g (17,0 mmol) de *tert*-butilato potásico sólido a una solución de 2,38 g (15,4 mmol) de 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 4,60 g (17,0 mmol) de 3-(bromometil)benzenocarboxilato de *tert*-butilo en 50 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron entonces aproximadamente 250 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 150 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1). Se obtuvieron 4,45 g (84 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,90 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,42 (cuadruplete, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

EM (IQD,  $NH_3$ ):  $m/z = 345$   $[M+H]^+$ .

Etapa 2: Ácido 3-[[3-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil]benzenocarboxílico



25

Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 4,47 g (13,0 mmol) del compuesto del ejemplo 105A / etapa 1 en 50 ml de cloruro de metileno. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 6 h, todos los constituyentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se agitó con éter dietílico y se filtró con succión. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 3,19 g (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

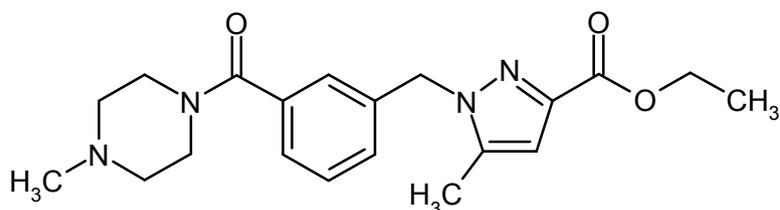
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,05 (s, ancho, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,25 (cuadruplete, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,71$  min.

EM (IEPpos):  $m/z = 289$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,94$  min,  $m/z = 289$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: 5-Metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

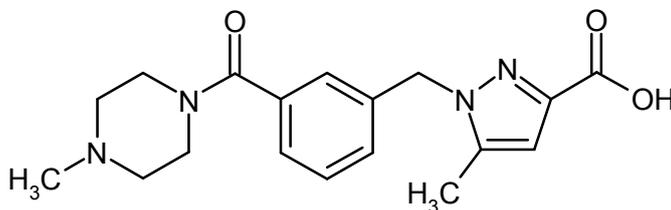


En condiciones inertes, se disolvieron 3,15 g (10,9 mmol) del compuesto del ejemplo 105A / etapa 2 en 100 ml de cloruro de metileno anhidro, y se añadieron 4,8 ml (54,6 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. Después de que la mezcla se hubiera agitado a TA durante aproximadamente 2,5 h, esta se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se secó bajo alto vacío durante aproximadamente 1 h y luego se disolvió en 40 ml de THF anhidro. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 2,19 g (21,9 mmol) de 1-metilpiperazina y 5,7 ml (32,8 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 60 ml de THF anhidro. Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con aproximadamente 400 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 4,04 g (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,36 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,40 (cuadruplete, 2H), 3,77 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,46 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (ancho, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,61$  min,  $m/z = 371$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 4: Ácido 5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1H-pirazol-3-carboxílico



30 Se añadieron 21,6 ml (21,6 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 M gota a gota a una solución de 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del ejemplo 105A / etapa 3 en 70 ml de etanol y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. El etanol se eliminó a continuación en su mayoría en un evaporador rotatorio. Se añadió ácido clorhídrico 3 M a la solución acuosa que siguió a 0 °C, mientras se agitaba, hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 4. De este modo precipitó un sólido, y se eliminó por filtración con succión. El filtrado se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo sólido se agitó entonces con cloruro de metileno durante la noche. Después de filtración, se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 2,35 g (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

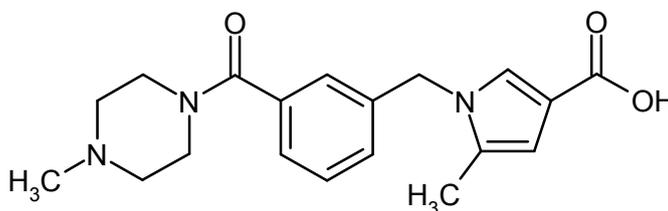
35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,43 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,57 (ancho, 2H), 3,24 (ancho, 2H), 2,34 (ancho, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (ancho, 2H), 2,18 (s,

3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,33$  min,  $m/z = 343$   $[M+H]^+$ .

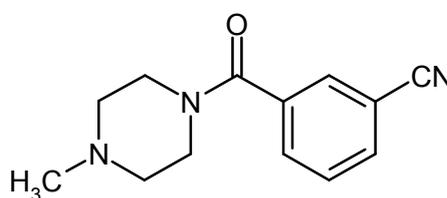
### Ejemplo 106A

Ácido 5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1H-pirrol-3-carboxílico



5

Etapa 1: 3-[(4-Metilpiperazin-1-il)carbonil]bencenocarbonitrilo



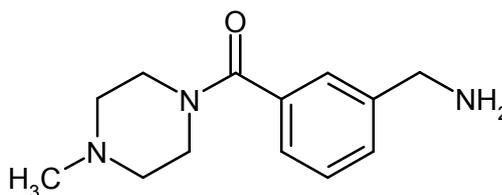
10 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de ácido 3-cianobenzoico en 100 ml de cloruro de metileno a una solución de 4,57 g (45,6 mmol) de 1-metilpiperazina y 8,5 ml (60,8 mmol) de trietilamina en 100 ml de cloruro de metileno a 0 °C. La mezcla se agitó entonces a TA durante 6 h. Se añadieron entonces 200 ml de agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6,9 g (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,72 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 3,80 (ancho, 2H), 3,40 (ancho, 2H), 2,50 (ancho, 2H), 2,37 (ancho, 2H), 2,34 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,21$  min,  $m/z = 230$   $[M+H]^+$ .

CG/EM (procedimiento L, IEPpos):  $T_R = 7,36$  min,  $m/z = 229$   $[M]^+$ .

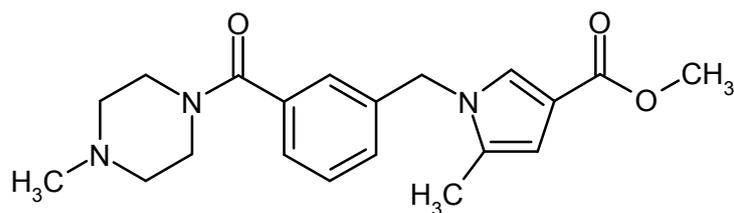
Etapa 2: [3-(Aminometil)fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



20 Una solución de 1,0 g (4,36 mmol) del compuesto del ejemplo 106A / etapa 1 en 100 ml de etanol se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo a través ("Cubo H" de ThalesNano, Budapest, Hungría; Catalizador de níquel Raney, modo de "todo hidrógeno", 0,5 ml/min, 50 °C). Después de que el disolvente se hubo evaporado, se obtuvieron 1,0 g (99 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 0,19$  min,  $m/z = 234$   $[M+H]^+$ .

25 Etapa 3: 5-Metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

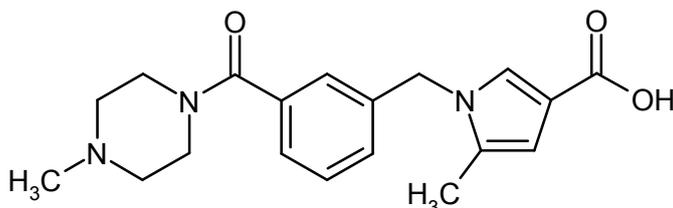


- 5 Se disolvió 1,0 g (4,41 mmol) del compuesto del ejemplo 106A / etapa 2 en 10 ml de metanol, y se añadieron 698 mg (4,41 mmol) del compuesto del ejemplo 50A / etapa 1. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 1 h, el disolvente se eliminó de nuevo en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por medio de MPLC (gel de sílice; fase móvil: cloruro de metileno/metanol 10:1). Se obtuvieron 1,07 g (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,37 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,48 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (ancho, 2H).

- 10 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,63$  min,  $m/z = 356$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 4: Ácido 5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1H-pirrol-3-carboxílico

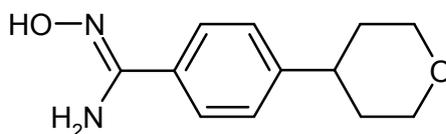


- 15 Se disolvieron 0,90 g (2,53 mmol) del compuesto del ejemplo 106A / etapa 3 en 17,5 ml de metanol y se añadieron 5 ml (5,0 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 M. La mezcla se hizo reaccionar en porciones en un horno de microondas a 80°C durante 30 minutos en cada caso (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W). La mezcla de reacción se ajustó seguidamente hasta un pH de aproximadamente 4-5 mediante adición de ácido clorhídrico 6 M y luego se purificó en porciones por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 344 mg (39 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

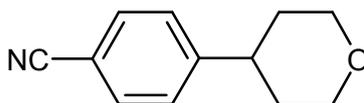
CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,53$  min,  $m/z = 342$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 20 Ejemplo 107A

Amida de *N'*-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzenocarboximida



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



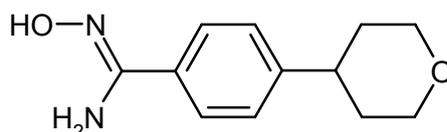
- 25 Se añadieron 186 mg (0,594 mmol) de yoduro de níquel(II), 90 mg (0,594 mmol) de clorhidrato de *trans*-2-aminociclohexanol y 3,63 g (19,8 mmol) de hexametildisilazida de sodio a una solución de 2,91 g (19,8 mmol) de ácido 4-cianofenilborónico [M. Nishimura y col., *Tetrahedron* 2002, 58 (29), 5779-5788] en 20 ml de isopropanol. La suspensión obtenida de este modo se agitó a TA bajo una atmósfera de argón durante 5 min. Se añadieron entonces 2,1 g (9,90 mmol) de 4-yodotetrahidropirano [Heuberger y col., *J. Chem. Soc.* 1952, 910]. Después de
- 30 que la mezcla de reacción se hubiera agitado a una temperatura de 75 °C durante 15 h, esta se enfrió hasta TA y se eliminaron la mayoría de sales inorgánicas con cloruro de metileno por filtración a través de aproximadamente

50 g de gel de sílice. El producto bruto se purificó por MPLC (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno). Se obtuvieron de este modo 986 mg (53 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,60 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 4H).

- 5 CG/EM (procedimiento L, IEpos):  $T_R = 5,97$  min,  $m/z = 187$   $[\text{M}]^+$ .

Etapa 2: Amida de *N'*-hidroxi-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenocarboximida



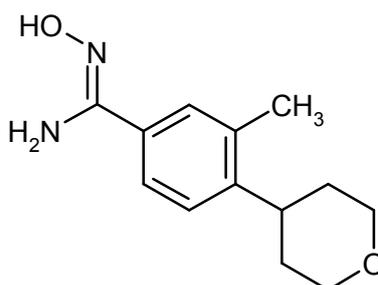
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se hicieron reaccionar 480 mg (2,56 mmol) del compuesto del ejemplo 107A / etapa 1 dando 525 mg (93 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,58 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,79 (ancho, 1H), 4,82 (s, ancho, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 4H).

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

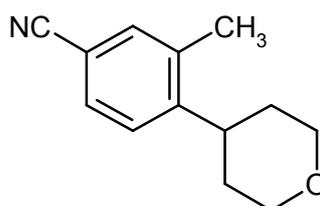
### Ejemplo 108A

Amida de *N'*-hidroxi-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenocarboximida



15

Etapa 1: 3-Metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzonitrilo

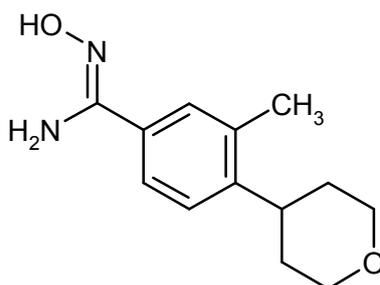


- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 107 A, etapa 1, se obtuvieron 481 mg (18 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 4,17 g (25,9 mmol) de ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico [D. Stones y col., *Chem. Eur. J.* 2004, 10 (1), 92-100] y 2,75 g (13,0 mmol) de 4-yodotetrahidropirano [Heuberger y col., *J. Chem. Soc.* 1952, 910].

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,49 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H).

CG/EM (procedimiento L, IEpos):  $T_R = 6,31$  min,  $m/z = 201$   $[\text{M}]^+$ .

- 25 Etapa 2: Amida de *N'*-hidroxi-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)bencenocarboximida



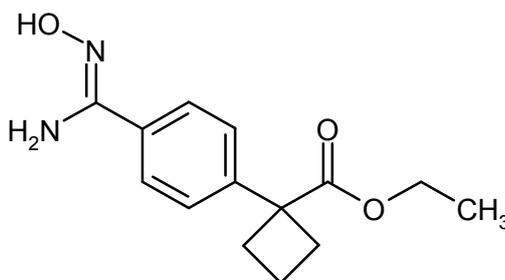
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 492 mg (84 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 500 mg (2,48 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A / etapa 1.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,49 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,69 (s, ancho, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,72-1,57 (m, 4H).

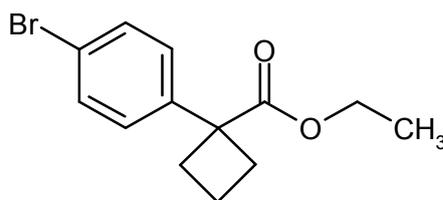
CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,49$  min,  $m/z = 235$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 109A

1-[4-(*N*'-Hidroxycarbamimidoil)fenil]ciclobutanocarboxilato de etilo



10 Etapa 1: 1-(4-Bromofenil)ciclobutanocarboxilato de etilo



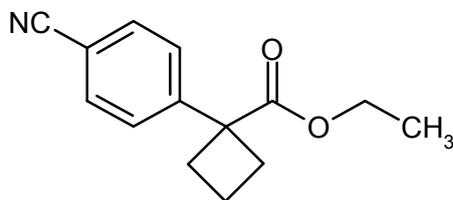
15 Se añadieron 45 ml (45,2 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF a una solución de 10,0 g (41,1 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromofenilacético en 250 ml de THF anhidro a 0 °C. Después de 15 min, se añadieron 5,4 ml (53,5 mmol) de 1,3-dibromopropano. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se agitó seguidamente a esta temperatura durante 1 hora. Esta se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadieron otros 45 ml (45,2 mmol) de solución de hexametildisilazida de litio (1 M en THF). A continuación, se calentó de nuevo la mezcla hasta TA. Después de 1 hora, la reacción se finalizó mediante adición de aproximadamente 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se eliminó la mayor parte del THF en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido de este modo se purificó ligeramente por medio de filtración con succión sobre aproximadamente 300 g de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 3:1 como la fase móvil. Se obtuvieron 7,1 g (44 % del teórico, pureza de 73 %) del compuesto del epígrafe, haciéndose reaccionar seguidamente en esta forma.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,44 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,10 (cuadruplete, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,18 (t, 3H).

25 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 300/302$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,70$  min,  $m/z = 283/285$   $[M+H]^+$ .

Etapa 2: 1-(4-Cianofenil)ciclobutanocarboxilato de etilo

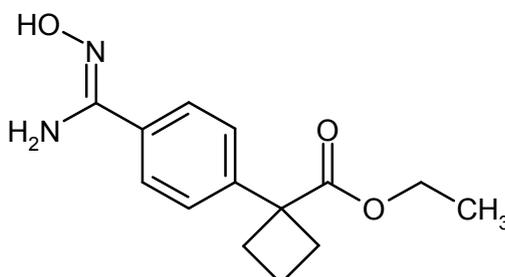


5 Se calentó a 120°C en condiciones exentas de oxígeno durante una hora una mezcla de 160 mg (0,565 mmol) del compuesto del ejemplo 109A / etapa 1, 76 mg (0,644 mmol) de cianuro de cinc, 26 mg (0,028 mmol) de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio y 23 mg (0,057 mmol) de dicitohexil-(2',6'-dimetoxibifen-2-il)fosfano en 6 ml de DMF/agua (99:1). Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con aproximadamente 30 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de  
10 filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se prepurificó primero por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). El producto se aisló entonces en una forma pura por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 110 mg (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,62 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,10 (cuadruplete, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,17 (t, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,32$  min,  $m/z = 230$   $[M+H]^+$ .

Etapa 3: 1-[4-(*N'*-Hidroxicarbamimidóil)fenil]ciclobutanocarboxilato de etilo



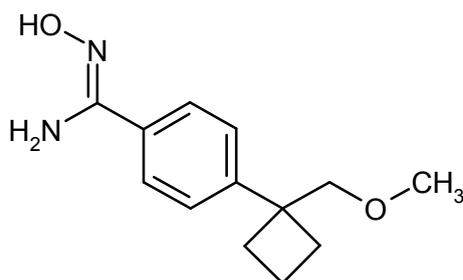
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 122 mg (91 % del teórico, pureza de 90 %) del compuesto del epígrafe a partir de 105 mg (0,458 mmol) del compuesto del Ejemplo 109A / etapa 2.

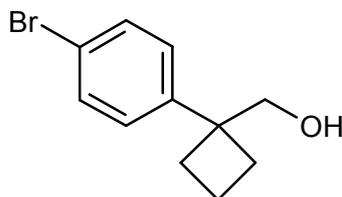
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,59 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,84 (ancho, 2H), 4,10 (cuadruplete, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,17 (t, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,67$  min,  $m/z = 263$   $[M+H]^+$ .

## 25 Ejemplo 110A

Amida de *N'*-hidroxi-4-[1-(metoximetil)ciclobutil]bencenocarboximida



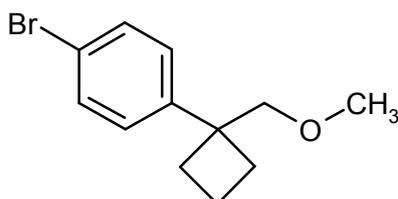
Etapa 1: [1-(4-Bromofenil)ciclobutil]metanol

Se disolvieron 7,20 g (25,4 mmol) del compuesto del ejemplo 109A / etapa 1 en 150 ml de THF anhidro, y se añadieron gota a gota a 0°C 25 ml (25 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. Cuando hubo terminado la adición, se retiró el baño de hielo/agua y se continuó agitando a TA. Después de 1 h, se finalizó la reacción mediante adición -inicialmente con cuidado- de aproximadamente 450 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo. Después de secar los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro y posterior filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6,04 g (88 % del teórico, pureza de aproximadamente 90 %) del compuesto del epígrafe.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,43 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,72 (d, 2H), 2,33-2,20 (m, 4H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 258/260$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

CG/EM (procedimiento L, IEPpos):  $T_R = 5,77$  min,  $m/z = 240/242$   $[\text{M}]^+$ .

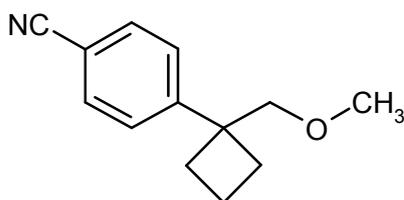
Etapa 2: 1-Bromo-4-[1-(metoximetil)ciclobutil]benceno

15 Se añadieron 1,28 g (31,9 mmol) de una suspensión l 60% de concentración de hidruro sódico en aceite mineral a una solución de 7,0 g (29,0 mmol) del compuesto del ejemplo 110A / etapa 1 en 120 ml de DMF anhidro a aproximadamente 5 °C. Después de que la mezcla se hubiera agitado a esta temperatura durante 1 h, se añadieron 2,2 ml (34,8 mmol) de yoduro de metilo. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se continuó agitando durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta un volumen de aproximadamente 20 ml en un evaporador rotatorio. Se añadieron aproximadamente 500 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 200 ml de éter dietílico cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración y eliminación del disolvente en un evaporador rotatorio, el producto bruto obtenido se purificó por medio de filtración con succión sobre aproximadamente 200 g de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 50:1 como la fase móvil. Se obtuvieron 4,92 g (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,41 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 4H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H).

25 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 272/274$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

30 CG/EM (procedimiento L, IEPpos):  $T_R = 5,25$  min,  $m/z = 254/256$   $[\text{M}]^+$ .

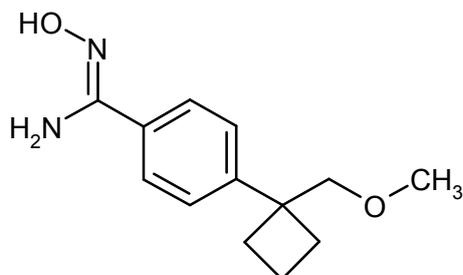
Etapa 3: 4-[1-(Metoximetil)ciclobutil]benzonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 109A / etapa 2, se obtuvieron 1,82 g (48 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 4,80 g (18,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A / etapa 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,58 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 4H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H).

5 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,22$  min,  $m/z = 202$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 4:** Amida de *N'*-hidroxi-4-[1-(metoximetil)ciclobutil]bencenocarboximida



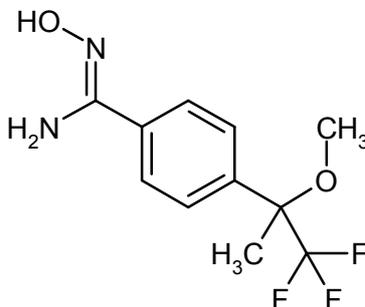
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 2,04 g (96 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 1,82 g (9,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A / etapa 3.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,55 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (ancho, 1H), 4,83 (ancho, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,61$  min,  $m/z = 235$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

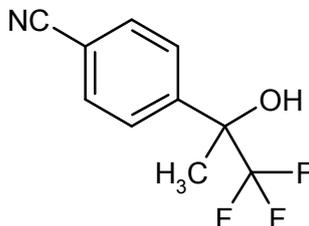
### Ejemplo 111A

Amida de *N'*-hidroxi-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)bencenocarboximida (*racemato*)



15

**Etapa 1:** 4-(1,1,1-Trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzonitrilo (*racemato*)



20

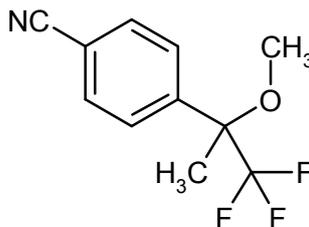
Se disolvieron 5,0 g (21,8 mmol) de 4-yodobenonitrilo en 100 ml de THF anhidro y la solución se enfrió hasta  $-40$   $^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron 11,5 ml (22,9 mmol) de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico gota a gota tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo en el intervalo entre  $-30$   $^{\circ}\text{C}$  y  $-40$   $^{\circ}\text{C}$ . Cuando hubo terminado la adición, la mezcla se agitó se nuevo en este intervalo de temperatura durante otras 15 h, antes de que se enfriara hasta  $-78$   $^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron entonces gota a gota 11,2 g (100 mmol) de 1,1,1-trifluoroacetona. Se dejó que la mezcla llegara hasta TA en el curso de varias horas y se agitó a TA durante aproximadamente otras 5 h. Se añadieron entonces con cuidado aproximadamente 5 ml de agua. Se eliminó la mayor parte del disolvente entonces en un evaporador rotatorio, hasta que quedaba un volumen residual de aproximadamente 50 ml. Se

25

- añadieron a este residuo aproximadamente 100 ml de ácido clorhídrico 0,5 M y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se purificó por medio de MPLC (aproximadamente 200 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 5:1). Se obtuvieron 3,63 g (73 % del teórico, pureza de aproximadamente 95 %) del compuesto del epígrafe.

CL/EM (procedimiento I, IEPneg):  $T_R = 0,89$  min,  $m/z = 214 [M-H]^-$ ,  $260 [M-H+HCO_2H]^-$ .

**Etapa 2:** 4-(1,1,1-Trifluoro-2-metoxipropan-2-il)benzonitrilo (*racemato*)



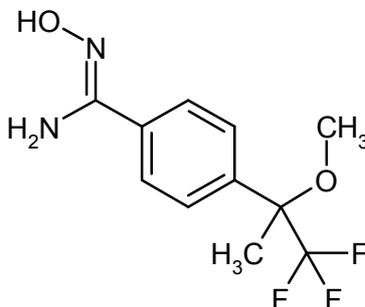
- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110A / etapa 2, se obtuvieron 1,01 g (59 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 1,6 g (7,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A / etapa 1 y 555  $\mu$ l (8,92 mmol) de yoduro de metilo. La purificación por cromatografía se llevó a cabo con ciclohexano/acetato de etilo 100:0 → 20:1 como fase móvil.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,71 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

- 15 HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,01$  min.

CG/EM (procedimiento L, IEPpos):  $T_R = 4,13$  min,  $m/z = 214 [M-CH_3]^+$ ,  $160 [M-CF_3]^+$ .

**Etapa 3:** Amida de *N'*-hidroxi-4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)bencenocarboximida (*racemato*)

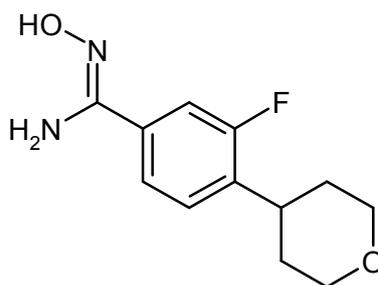


- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 1,07 g (89 % del teórico, pureza de 94 %) del compuesto del epígrafe a partir de 990 mg (4,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A / etapa 2.

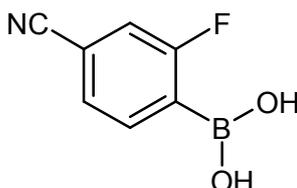
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,23$  min,  $m/z = 263 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 112A

Amida de 3-fluoro-*N'*-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)bencenocarboximida



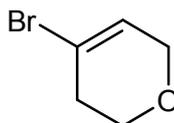
Etapa 1: Ácido (4-ciano-2-fluorofenil)borónico



5 Se añadieron 24,3 ml (48,6 mmol) de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico gota a gota a una solución de 10,0 g (40,5 mmol) de 3-fluoro-4-yodobenzonitrilo en una mezcla de 120 ml de THF anhidro y 120 ml de éter dietílico anhidro a -78 °C. Cuando hubo terminado la adición, la mezcla se agitó de nuevo a -78 °C durante otros 75 min. Se añadieron entonces 15 ml (64,8 mmol) de borato de triisopropilo gota a gota. La mezcla se agitó entonces a -78 °C durante otros 15 min, antes de retirar el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA. Después de 3 h a TA, se añadieron 80 ml de ácido clorhídrico 2 M y la mezcla se agitó intensamente a TA durante 20 min. A continuación, se diluyó esta con aproximadamente 400 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con aproximadamente 150 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 3,68 g (55 % del teórico) del compuesto del epígrafe, que se emplearon para posteriores reacciones sin purificación posterior.

CL/EM (procedimiento F, IEPneg):  $T_R = 0,53$  min,  $m/z = 164$  [M-H]<sup>-</sup>.

Etapa 2: 4-Bromo-3,6-dihidro-2H-pirano

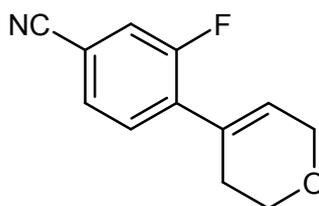


20 Se añadieron 4,79 g (30,0 mmol) de bromo gota a gota a una solución de 8,52 g (27,5 mmol) de fosfito de trifenílo en 78 ml de cloruro de metileno anhidro a -60 °C. Después de adición de 4,5 ml (32,5 mmol) de trietilamina, se añadió gota a gota una solución de 2,5 g (25,0 mmol) de tetrahidro-4H-piran-4-ona en 2 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente (durante aproximadamente 5 h) hasta TA y se continuó agitando a TA durante aproximadamente otras 10 h. Todos los constituyentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se sometió a cromatografía gruesa por filtración con succión sobre aproximadamente 100 g de gel de sílice con cloruro de metileno como la fase móvil. Después de una nueva evaporación del disolvente, el producto se aisló por medio de destilación en columna de bolas (presión: 800 Pa; temperatura: hasta 120 °C). Se obtuvieron 2,51 g (62 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 6,07 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H).

CG/EM (procedimiento L, IEPpos):  $T_R = 2,32$  min,  $m/z = 162/164$  [M]<sup>+</sup>.

30 Etapa 3: 4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorobenzonitrilo



5 Una mezcla de 300 mg (1,84 mmol) del compuesto del ejemplo 112A / etapa 2, 334 mg (2,02 mmol) del compuesto del ejemplo 112A / etapa 1, 8 mg (0,037 mmol) de acetato de paladio(II), 1,17 g (5,52 mmol) de fosfato potásico y 44 mg (0,092 mmol) de 2-diciclohexilfosfina-2',2',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) en 4 ml de THF anhidro se desgasificó y se agitó a 80 °C bajo argón en un horno de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, todos los constituyentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El producto se aisló del residuo por medio de MPLC (aproximadamente 50 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/cloruro de metileno 100:0, → 5:50 → 5:95). Se obtuvieron 160 mg (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H).

CG/EM (procedimiento L, IEPpos): T<sub>R</sub> = 5,79 min, m/z = 203 [M]<sup>+</sup>.

Etapa 4: 3-Fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzonitrilo

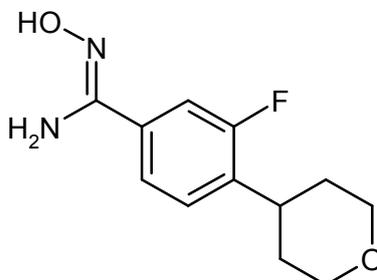


15 Se disolvieron 330 mg (1,62 mmol) del compuesto del ejemplo 112A / etapa 3 en una mezcla de 22 ml de acetato de etilo y 22 ml de etanol. La hidrogenación se llevó a cabo en un aparato de hidrogenación de flujo a través ("Cubo H" de Thales Nano, Budapest, Hungría; condiciones: cartucho con paladio al 5 % sobre carbón, presión de hidrógeno de 10 x 10<sup>5</sup> Pa, temperatura 20 °C, caudal 1 ml/min). La solución se hizo pasar a través del aparato cuatro veces en total, hasta que se completó la reacción. El disolvente se eliminó entonces en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 211 mg (63 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,43 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 4H).

CG/EM (procedimiento L, IEpos): T<sub>R</sub> = 5,59 min, m/z = 205 [M]<sup>+</sup>.

Etapa 5: Amida de 3-fluoro-N'-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzenocarboximida



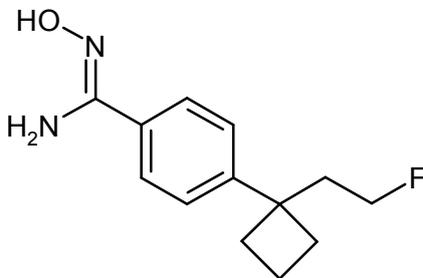
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 172 mg (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 175 mg (0,853 mmol) del compuesto del ejemplo 112A / etapa 4.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,40-7,24 (m, 3H), 7,08 (ancho, 1H), 4,81 (ancho, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 4H).

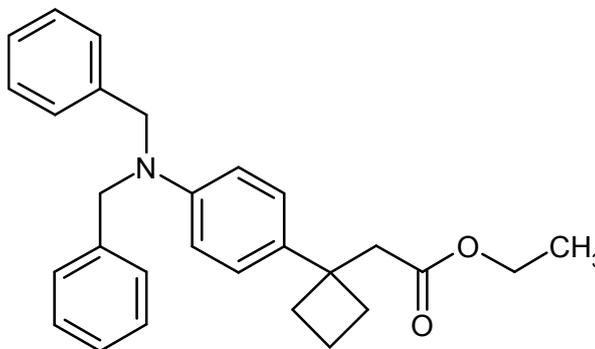
CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,46$  min,  $m/z = 239$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 113A

Amida de 4-[1-(2-fluoroetil)ciclobutil]-*N'*-hidroxibencenocarboximida



#### 5 Etapa 1: {1-[4-(Dibencilamino)fenil]ciclobutil}acetato de etilo



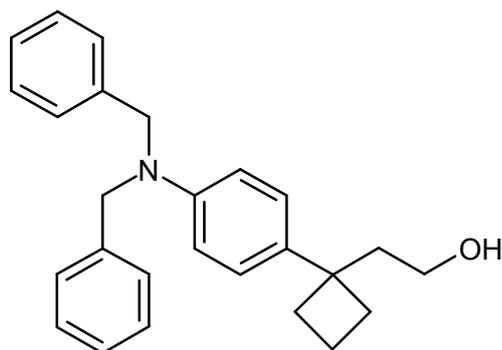
Se introdujeron inicialmente 440 mg (0,892 mmol) de bis[cloruro de (1,5-ciclooctadieno)rodio(I)] inicialmente en 20 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 15,5 ml (23,2 mmol) de solución 1,5 M de hidróxido potásico. Se añadió entonces una solución de 2,5 g (17,8 mmol) de éster etílico del ácido ciclobutiliden-acético [M. Afzal y col., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1999 (5), 937-946] en 1 ml de 1,4-dioxano. Se añadió entonces una solución de 5,66 g (17,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A / etapa 1 en 100 ml de 1,4-dioxano. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 16 h, esta se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se disolvió en un poco de cloruro de metileno y se prepurificó por medio de filtración con succión sobre aproximadamente 100 g de gel de sílice con cloruro de metileno como la fase móvil. El producto se aisló en una forma pura por medio de MPLC (aproximadamente 300 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/cloruro de metileno 100:0, → 50:50). Se obtuvieron 4,02 g (54 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,32-7,30 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 6H), 6,97 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,61 (s, 4H), 3,93 (cuadruplete, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,43-2,28 (m, 4H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,74$  min.

20 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 414$   $[M+H]^+$ .

#### Etapa 2: 2-{1-[4-(Dibencilamino)fenil]ciclobutil}etanol



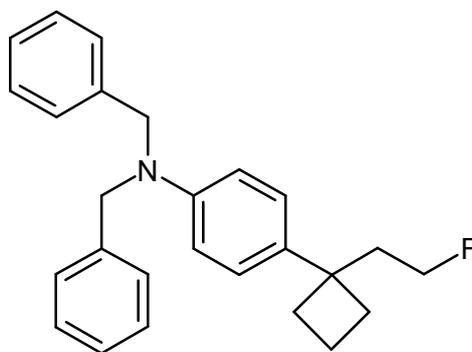
Se añadieron 36,3 ml (36,3 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF gota a gota a una solución de 15,0 g (36,3 mmol) del compuesto del ejemplo 113A / etapa 1 en 500 ml de THF anhidro a 0 °C. Cuando hubo terminado la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se continuó agitando durante 2 h. Se dejó finalizar la reacción con cuidado a 0 °C mediante la adición de 20 g de tierra de diatomeas y 20 ml de agua. La mezcla se filtró con succión sobre un papel de filtro y el residuo se aclaró con éter terc-butil metílico. Se eliminó la mayor parte del disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en aproximadamente 400 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó en cada caso una vez con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó de nuevo a vacío. El producto bruto se purificó por filtración con succión sobre aproximadamente 250 g de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 3:1 como la fase móvil. Se obtuvieron 11,6 g (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,33-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,61 (s, 4H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 5H), 1,85-1,78 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,81$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 372$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: *N,N*-Dibencil-4-[1-(2-fluoroetil)ciclobutil]anilina



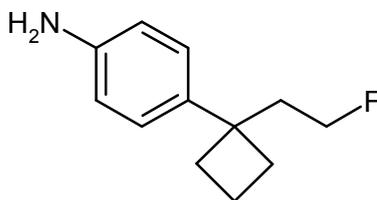
Se añadieron gota a gota 1,3 ml (9,69 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) a una solución de 3,0 g (8,07 mmol) del compuesto del ejemplo 113A / etapa 2 en 150 ml de cloruro de metileno anhidro a una temperatura de -78 °C. Después de 30 min a -78 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente -20 °C durante aproximadamente 30 segundos y el recipiente de reacción se sumergió de nuevo en el baño de enfriamiento a -78 °C. Después de adición de 20 ml de solución de hidróxido sódico 1 M, la mezcla se calentó hasta TA. Esta se diluyó con 75 ml de agua y se extrajo tres veces con aproximadamente 75 ml de cloruro de metileno cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto se aisló por medio de MPLC (aproximadamente 300 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 100:0, → 20:1). Se obtuvieron 1,48 g (49 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,41-7,37 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 6H), 7,00 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,30 (td, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,26-2,07 (m, 5H), 1,93-1,84 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 5,31$  min.

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 374 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 4:** 4-[1-(2-Fluoroetil)ciclobutil]anilina

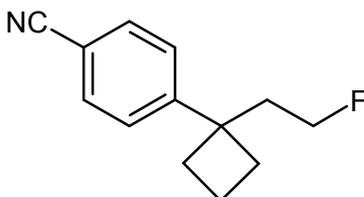


- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 6, se obtuvieron 460 mg (62 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 1,43 g (3,83 mmol) del compuesto del ejemplo 113A / etapa 3. En este caso, se usó como disolvente 180 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo (3:1). El producto bruto obtenido después de evaporar el disolvente se empleó en la siguiente reacción sin purificación posterior por cromatografía.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 6,93 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 4,23 (td, 2H), 3,60 (ancho, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 5H), 1,88-1,78 (m, 1H).

- 10 CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,77 min, m/z = 194 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 5:** 4-[1-(2-Fluoroetil)ciclobutil]benzonitrilo

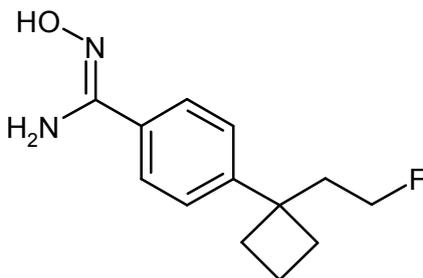


De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 7, se obtuvieron 259 mg (56 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 440 mg (2,28 mmol) del compuesto del ejemplo 113A / etapa 4.

- 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,61 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,23 (td, 2H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,31-2,10 (m, 5H), 1,91-1,82 (m, 1H).

CG/EM (procedimiento L, IEPpos): T<sub>R</sub> = 5,63 min, m/z = 203 [M]<sup>+</sup>.

**Etapa 6:** Amida de 4-[1-(2-fluoroetil)ciclobutil]-N'-hidroxibencenocarboximida

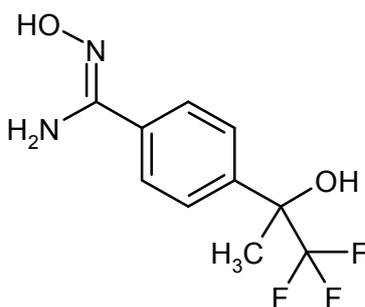


- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 102 mg (35 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 250 mg (1,23 mmol) del compuesto del ejemplo 113A / etapa 5. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,37 min, m/z = 237 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 114A**

- 25 Amida de N'-hidroxi-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzenocarboximida (*racemato*)

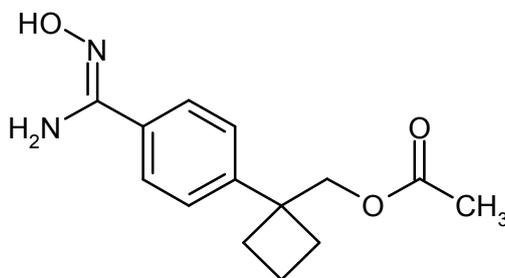


De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se hizo reaccionar 1,0 g (4,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A / etapa 1 dando 1,12 g (83 % del teórico, pureza de 85 %) del compuesto del epígrafe.

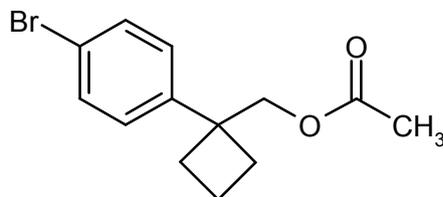
- 5 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,36$  min,  $m/z = 249$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 115A

Acetato de {1-[4-(*N'*-hidroxicarbamimidol)fenil]ciclobutil}metilo



Etapa 1: Acetato de [1-(4-bromofenil)ciclobutil]metilo

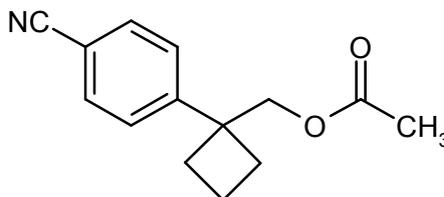


- 10 Se añadieron 236  $\mu$ l (2,50 mmol) de anhídrido acético a una solución de 402 mg (1,67 mmol) del compuesto del ejemplo 110A / etapa 1 en 6 ml de piridina a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 16 h, todos los constituyentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El producto se aisló del residuo obtenido por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron
- 15 450 mg (91 % del teórico, pureza de aproximadamente 95 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,42 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 1H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 300/302$   $[M+\text{NH}_4]^+$ .

Etapa 2: Acetato de [1-(4-cianofenil)ciclobutil]metilo

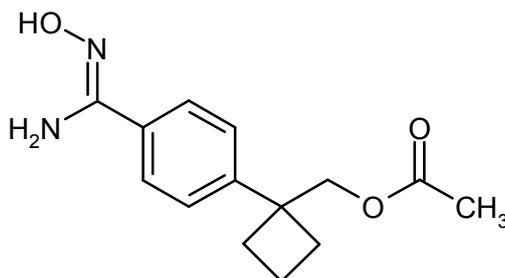


De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 109A / etapa 2, se hicieron reaccionar 440 mg (1,55 mmol) del compuesto del ejemplo 115A / etapa 1 dando 314 mg (84 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe. La purificación del producto bruto se llevó a cabo directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,60 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,42-2,26 (m, 4H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 247$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

**Etapa 3:** Acetato de {1-[4-(*N'*-hidroxycarbamimidóil)fenil]ciclobutil}metilo



- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se hicieron reaccionar 260 mg (1,13 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A / etapa 2 dando 312 mg (94 % del teórico, pureza de 90 %) del compuesto del epígrafe.

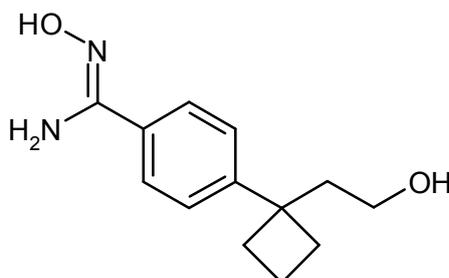
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,57 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,84 (ancho, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H).

- 15 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 263$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

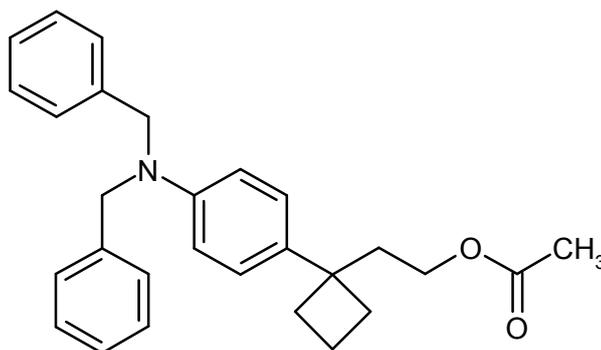
CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,74$  min,  $m/z = 263$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 116A

Amida de *N'*-Hidroxi-4-[1-(2-hidroxi-etil)ciclobutil]bencenocarboximida



- 20 **Etapa 1:** 2-{1-[4-(Dibencilamino)fenil]ciclobuti}acetato de etilo



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 115A / etapa 1, se obtuvieron 3,64 g (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 3,50 g (9,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A / etapa 2. La filtración final con succión sobre gel de sílice se llevó a cabo con ciclohexano/acetato de etilo 20:1 como la fase móvil.

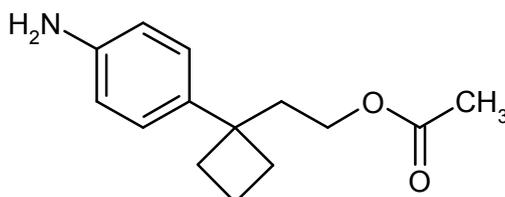
5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,35-7,30 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,62 (s, 4H), 3,86-3,82 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 5H), 1,94 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 5,22$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 414$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,51$  min,  $m/z = 414$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: 2-[1-(4-Aminofenil)ciclobutil]acetato de etilo

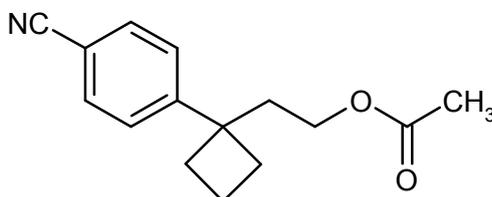


10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 6, se obtuvieron 1,79 g (85 % del teórico, pureza de 94 %) del compuesto del epígrafe a partir de 3,50 g (8,46 mmol) del compuesto del ejemplo 116A / etapa 1. En este caso, se usaron 300 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo (3:1) como disolvente. El producto bruto obtenido después de evaporar el disolvente se empleó en la siguiente reacción sin purificación posterior por cromatografía.

15

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,46$  min,  $m/z = 467$   $[2\text{M}+\text{H}]^+$ , 234  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3: 2-[1-(4-Cianofenil)ciclobutil]acetato de etilo

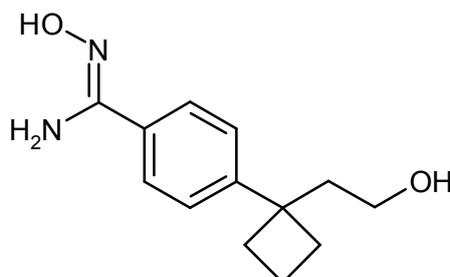


20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 7, se prepararon 152 mg (29 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 500 mg (2,14 mmol) del compuesto del ejemplo 116A / etapa 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,60 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,89 (s, 3H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 461$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

Etapa 4: Amida de *N'*-hidroxi-4-[1-(2-hidroxiethyl)ciclobutil]bencenocarboximida



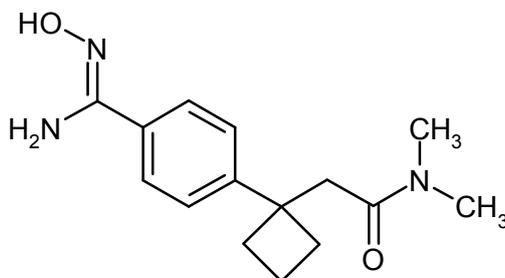
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 164 mg de una mezcla del compuesto del epígrafe con el acetato correspondiente (2-[1-[4-(*N'*-hidroxicarbamimidóil)fenil]ciclobutil]acetato de etilo) a partir de 150 mg (0,617 mmol) del compuesto del ejemplo 116A / etapa 3. Esta mezcla no se separó, sino

que se empleó como tal en las posteriores reacciones.

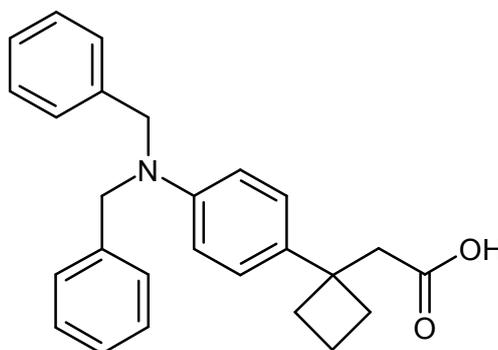
CL/EM (procedimiento I, IEPpos): compuesto del epígrafe:  $T_R = 0,52$  min,  $m/z = 234$   $[M+H]^+$ ; acetato correspondiente:  $T_R = 0,70$  min,  $m/z = 277$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 117A

#### 5 2-{1-[4-(*N'*-Hidroxycarbamimidol)fenil]ciclobutil}-*N,N*-dimetilacetamida



#### Etapa 1: Ácido {1-[4-(dibencilamino)fenil]ciclobutil}acético



10 Se añadieron 43,5 ml (43,5 mmol) de solución de hidróxido sódico 1 M a una solución de 6,0 g (14,5 mmol) del compuesto del ejemplo 113A / etapa 1 en 90 ml de etanol y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se eliminó la mayor parte del etanol en un evaporador rotatorio. La solución acuosa obtenida se extrajo tres veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó someramente por medio de filtración con succión sobre aproximadamente 200 g de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 4:1 como la fase móvil. Se obtuvieron de este modo 5,35 g (86 % del teórico, pureza de 90 %) del compuesto del epígrafe.

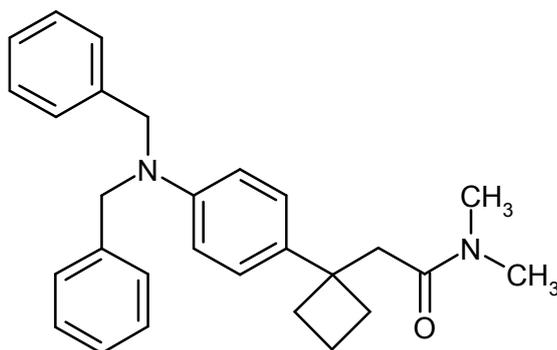
15 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 10,97 (muy ancho, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,25-7,22 (m, 6H), 6,99 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 4,60 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,43-2,27 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,76$  min.

20 EM (IQD,  $NH_3$ ):  $m/z = 386$   $[M+H]^+$ .

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,35$  min,  $m/z = 386$   $[M+H]^+$ .

#### Etapa 2: 2-{1-[4-(Dibencilamino)fenil]ciclobutil}-*N,N*-dimetilacetamida

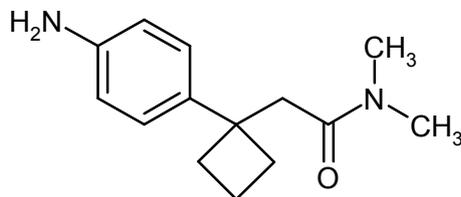


En condiciones inertes, se disolvieron 2,65 g (6,87 mmol) del compuesto del ejemplo 117A / etapa 1 en 70 ml de cloruro de metileno anhidro, y se añadieron 3 ml (34,4 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. Después de que la mezcla se hubiera agitado a TA durante 2 h, esta se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se secó bajo alto vacío durante aproximadamente 1 h y luego se disolvió en 30 ml de THF anhidro. Esta solución se añadió gota a gota a una mezcla de 10,3 ml (20,6 mmol) de una solución 2 M de dimetilamina en THF, que se había diluido previamente con 30 ml de THF, y se añadieron gota a gota 3,6 ml (20,6 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla de reacción se despojó de todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se recogió en 300 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con aproximadamente 100 ml de cada uno de solución saturada de bicarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,93 g (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,33-7,29 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 4,61 (s, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,47-2,31 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,53$  min,  $m/z = 413$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 3:** 2-[1-(4-Aminofenil)ciclobutil]-*N,N*-dimetilacetamida

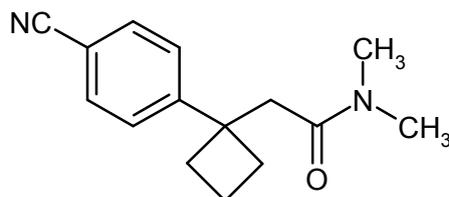


De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 6, se obtuvieron 1,1 g (99 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe a partir de 1,93 g (4,68 mmol) del compuesto del ejemplo 117A / etapa 2. En este caso, se usaron 250 ml de una mezcla de etanol y acetato de etilo (3:1) como disolvente. El producto obtenido después de evaporar el disolvente se empleó en la siguiente reacción sin purificación posterior por cromatografía.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 6,96 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 3,58 (ancho, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,55$  min,  $m/z = 233$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapa 4:** 2-[1-(4-Cianofenil)ciclobutil]-*N,N*-dimetilacetamida



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4A / etapa 7, se obtuvieron 776 mg (74 % del teórico) del

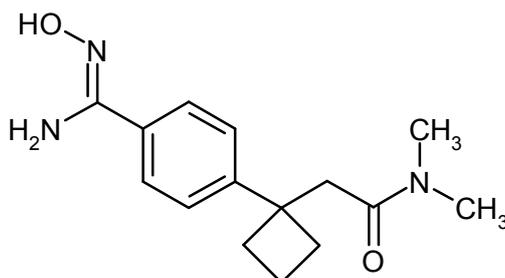
compuesto del epígrafe a partir de 1,0 g (4,30 mmol) del compuesto del ejemplo 117A / etapa 3. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,57 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,51-2,39 (m, 4H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H).

5 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 260$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ,  $243$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CG/EM (procedimiento L, IEpos):  $T_R = 7,39$  min,  $m/z = 242$   $[\text{M}]^+$ .

Etapa 5: 2-{1-[4-(*N'*-Hidroxicarbamimidoyl)fenil]ciclobutil}-*N,N*-dimetilacetamida



10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 669 mg (73 % del teórico, pureza de 91 %) del compuesto del epígrafe a partir de 730 mg (3,01 mmol) del compuesto del ejemplo 117A / etapa 4. La agitación final del producto se llevó a cabo aquí, no en éter de petróleo sino en etanol.

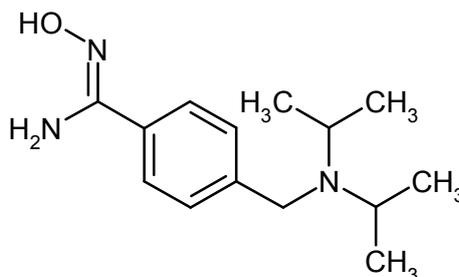
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 9,53 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 5,73 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,27$  min.

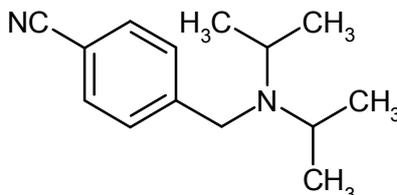
15 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 551$   $[2\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $276$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 118A

Amida de 4-[(diisopropilamino)metil]-*N'*-hidroxibenzenocarboximida



Etapa 1: 4-[(Diisopropilamino)metil]benzonitrilo

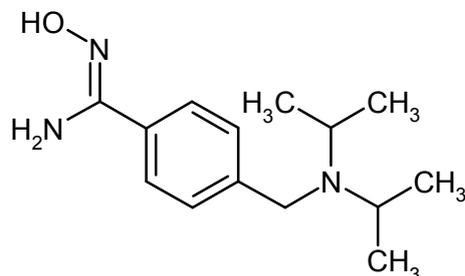


20 Una mezcla de 4,0 g (20,4 mmol) de 4-(bromometil)benzonitrilo y 6,19 g (61,2 mmol) de diisopropilamina en 40 ml de tolueno se calentó en dos porciones a 150 °C en un aparato de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) en cada caso durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, el sólido formado se separó por filtración y el filtrado se concentró obteniendo 4,52 g (92 % del teórico, pureza de 90 %) del compuesto del epígrafe de este modo.

25

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,30$  min,  $m/z = 217$   $[M+H]^+$ .

**Etapa 2:** Amida de 4-[(diisopropilamino)metil]-*N'*-hidroxibenzenocarboximida



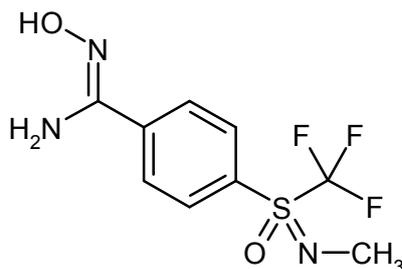
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 4,93 g (70 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 6,80 g (28,3 mmol, pureza de 90 %) del compuesto del ejemplo 118A / etapa 1.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 7,52 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 4,84 (s, ancho, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 1,01 (d, 12H).

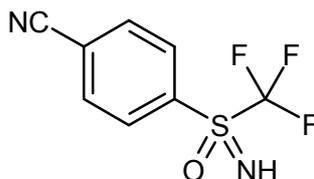
CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,18$  min,  $m/z = 250$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 119A

10 Amida de *N'*-hidroxi-4-[*N*-metil-*S*-(trifluorometil)sulfonimidoil]benzenocarboximida (racemato)



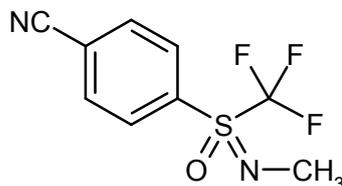
**Etapa 1:** 4-[*S*-(Trifluorometil)sulfonimidoil]benzonitrilo (racemato)



15 Se disolvieron en 20 ml de DMSO 150 mg (0,66 mmol) de 1-fluoro-4-[*S*-(trifluorometil)sulfonimidoil]benzeno [N.V. Kondratenko, *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 1986, 22 (8), 1716-1721; *ibid.* 1984, 20 (10), 2250-2252] y se añadieron 115 mg (0,83 mmol) de carbonato potásico, 140 mg (0,84 mmol) de yoduro potásico y 130 mg (2,0 mmol) de cianuro potásico. La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, se añadieron a la mezcla aproximadamente 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de concentrar la fase orgánica, el residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

20 Se obtuvieron 50 mg (33 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

**Etapa 2:** 4-[*N*-Metil-*S*-(trifluorometil)sulfonimidoil]benzonitrilo (racemato)

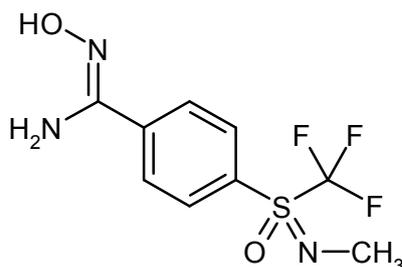


Se disolvieron 400 mg (1,60 mmol) del compuesto del ejemplo 119A / etapa 1 en 8 ml de THF bajo argón y se añadieron 224 mg (2,0 mmol) de *tert*-butilato de potasio. La mezcla se agitó primero a TA durante 1 h, se añadieron entonces 283 mg (2,0 mmol) de yodometano y la mezcla se agitó de nuevo a TA durante la noche. Se añadió entonces agua al lote y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se obtuvieron 298 mg (70 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,22 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 3,10 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,17$  min,  $m/z = 249$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **Etapa 3:** Amida de *N'*-hidroxi-4-[*N*-metil-*S*-(trifluorometil)sulfonimidoil]bencenocarboximida (racemato)



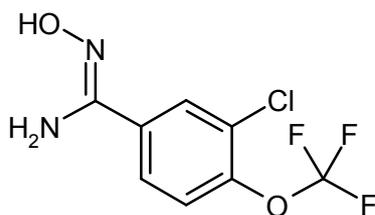
Se introdujo inicialmente en 20 ml de etanol 1,00 g (4,03 mmol) del compuesto del ejemplo 119A / etapa 2. Se añadieron 616 mg (8,86 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 1,2 ml (8,86 mmol) de trietilamina y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. Esta se concentró entonces y el residuo se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Las fracciones de producto reunidas se concentraron y el residuo se agitó con pentano. El sólido resultante se separó por filtración y se secó a vacío. Se obtuvieron 775 mg (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,12 (d, 2H), 8,04 (s, ancho, 1H), 7,87 (d, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,10 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,76$  min,  $m/z = 282$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 120A**

Amida de 3-cloro-*N'*-hidroxi-4-(trifluorometoxi)bencenocarboximida



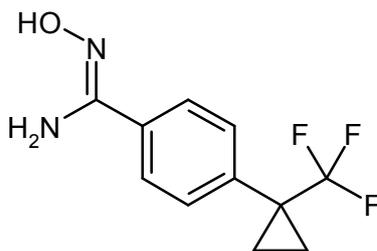
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 842 mg (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 1,00 g (4,51 mmol) de 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,77 (d, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 4,82 (s, ancho, 1H).

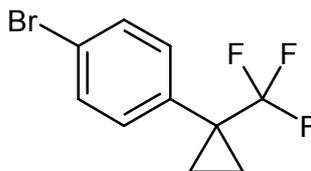
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,64$  min,  $m/z = 255/257$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 **Ejemplo 121A**

Amida de *N'*-hidroxi-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]bencenocarboximida



Etapa 1: 1-Bromo-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno



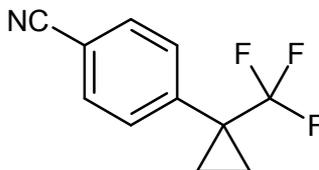
5 Se preparó primero bromuro de cinc activado sobre montmorillonita como sigue: se introdujeron inicialmente 1,40 g (6,22 mmol) de bromuro de cinc en 56 ml de metanol, se añadieron 5,64 g de montmorillonita K10 y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después de eliminar el metanol, se calentó el polvo que quedó en un baño de arena a una temperatura de baño de 200 °C durante 1 hora y luego se dejó enfriar bajo argón.

10 El compuesto del epígrafe se preparó entonces como sigue: se introdujeron inicialmente 10,0 g (53,7 mmol) de 1-fenil-1-(trifluorometil)ciclopropano en 50 ml de pentano. Se añadieron 6,1 g (5,37 mmol) de bromuro de cinc activado sobre montmorillonita obtenido antes y se añadieron gota a gota en la oscuridad 27,7 ml (537 mmol) de bromo, mientras se agitaba. La mezcla se agitó entonces de nuevo a TA en la oscuridad durante la noche. Se añadieron a continuación lentamente y gota a gota 150 ml de un solución acuosa saturada de sulfito sódico, mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a TA durante otras aproximadamente 30 min hasta que esta se decoloró. El sólido se separó por filtración y se aclaró dos veces con pentano. Después de separar las fases de filtrado, la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de pentano cada vez. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en condiciones suaves (volatilidad significativa del compuesto objetivo). Se obtuvieron de esta manera 17,1 g (> 100 % del teórico) del compuesto del epígrafe, que de acuerdo con la RMN de <sup>1</sup>H todavía contenía pentano.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,47 (d, 2H), 7,32 (s, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,04-0,95 (m, 2H).

20 CG/EM (procedimiento L, IEPpos): T<sub>R</sub> = 3,45 min, m/z = 264/266 [M+H]<sup>+</sup>.

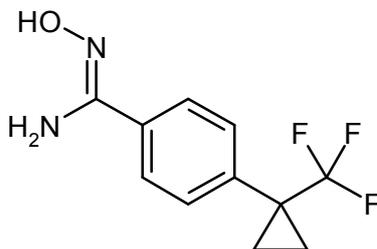
Etapa 2: 4-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]benzonitrilo



25 Se introdujeron 6,00 g (22,6 mmol) del compuesto del ejemplo 121 A / etapa 1 inicialmente en 30 ml de DMF bajo argón, se añadieron 1,86 g (15,8 mmol) de cianuro de cinc y 1,57 g (1,36 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se añadieron otros 4,0 g (34,1 mmol) de cianuro de cinc y 3,0 g (2,56 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se calentó de nuevo a 120 °C durante 5 h, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, el sólido presente se separó por filtración y se lavó una vez con DMF. El filtrado, combinado con la solución de lavado, se concentró. El residuo se recogió en 200 ml de acetato de etilo y la solución obtenida se lavó dos veces con solución acuosa 2 M de amoníaco y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar, el residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Después de un breve secado a vacío, Se obtuvieron 3,46 g (72 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 7,66 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 2H).

35 CG/EM (procedimiento L, IEPpos): T<sub>R</sub> = 3,81 min, m/z = 212 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:** Amida de *N'*-hidroxi-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]bencenocarboximida

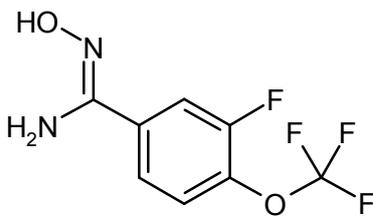
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 3,82 g del compuesto del epígrafe (98 % del teórico) a partir de 3,40 g (16,1 mmol) del compuesto del ejemplo 121A / etapa 2.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,62 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,88 (s, ancho, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,81$  min,  $m/z = 245$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 122A**

Amida de 3-fluoro-*N'*-hidroxi-4-(trifluorometoxi)bencenocarboximida



10

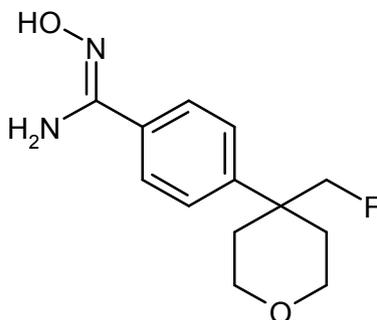
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A / etapa 5, se obtuvieron 5,7 g (99 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe a partir de 5,0 g (23,9 mmol, pureza de 98 %) de 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,53-7,49 (dd, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,37-7,31 (t, 1H), 4,87 (s, ancho, 2H).

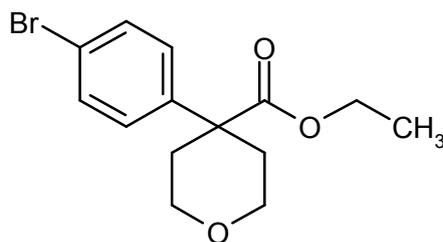
- 15 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,74$  min,  $m/z = 239$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 123A**

Amida de 4-[4-(fluorometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]-*N'*-hidroxibencenocarboximida



**Etapa 1:** 4-(4-Bromofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de etilo



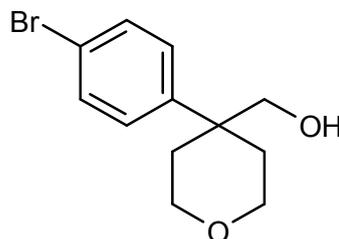
Se disolvieron 6,0 g (24,7 mmol) de 4-bromofenilacetato de etilo en 120 ml de DMF abs. bajo argon, se añadieron 1,48 g (37,0 mmol, 60 % de concentración) de hidruro sódico, mientras se enfriaba en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron entonces 5,72 g (24,7 mmol) de éter bis(2-bromoetilico), mientras se enfriaba constantemente en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante 1 h. Después de una nueva adición de 1,48 g de hidruro sódico al 60 % de concentración, la mezcla se agitó de nuevo durante 1 h, mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se añadió entonces cloruro amónico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 2,62 g (33 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,47 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,93 (dt, 2H), 3,56 (td, 2H), 2,59 (dd, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 329$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,33$  min, sin ionización.

Etapa 2: [4-(4-Bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metanol

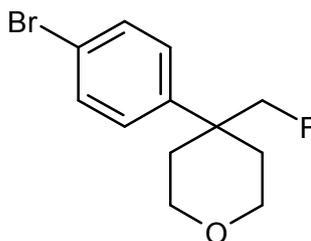


Se disolvieron 1,14 g (3,64 mmol) del compuesto del ejemplo 123A / etapa 1 en 18 ml de THF, se añadieron a 0°C 3,64 ml (3,64 mmol) de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF y la mezcla se agitó durante 1 h, mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se añadió seguidamente y gota a gota solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución de hidróxido sódico 1 N, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. Después de haber secado el residuo a vacío, se obtuvieron 780 mg (79 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,51 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,09 (d, 2H), 1,91 (m, 2H).

CG/EM (procedimiento L):  $T_R = 7,09$  min,  $m/z = 252$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ .

Etapa 3: 4-(4-Bromofenil)-4-(fluorometil)tetrahidro-2H-pirano



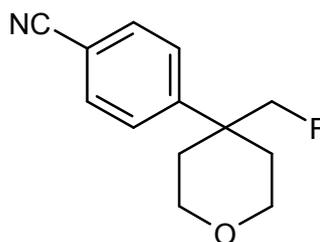
Se añadieron 0,63 ml de una solución al 50 % de concentración de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre en

- 5 THF gota a gota a una solución de 400 mg (1,47 mmol) del compuesto del ejemplo 123A / etapa 2 en 4,0 ml de cloruro de metileno a -78 °C y la mezcla se agitó entonces a TA durante la noche. Se añadió entonces al lote solución 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento P). Se obtuvieron 131 mg (33 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,50 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,49 (td, 2H), 2,92 (d, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,54 (t, 2H).

CG/EM (procedimiento L):  $T_R = 6,03$  min,  $m/z = 272$   $[\text{M}]^+$ .

- 10 **Etapa 4:** 4-[4-(Fluorometil)tetrahydro-2H-piran-4-il]benzonitrilo

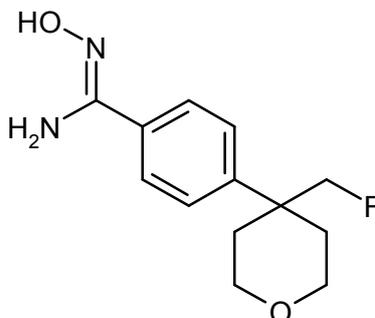


- 15 Se introdujeron 360 mg (1,32 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 123A / etapa 3 inicialmente en 2,1 ml de DMF desgasificado bajo argón, 93 mg (0,79 mmol) de cianuro de zinc y se añadieron 91 mg (0,08 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó a 110 °C en un horno de microondas durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, el sólido se separó por filtración y el filtrado se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento P). Se obtuvieron 195 mg (67 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 7,78 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (td, 2H), 3,05 (d, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,54 (t, 2H).

CG/EM (procedimiento L):  $T_R = 6,32$  min,  $m/z = 199$   $[\text{M}-\text{HF}]^+$ .

- 20 **Etapa 5:** Amida de 4-[4-(fluorometil)tetrahydro-2H-piran-4-il]-N'-hidroxibencenocarboximida

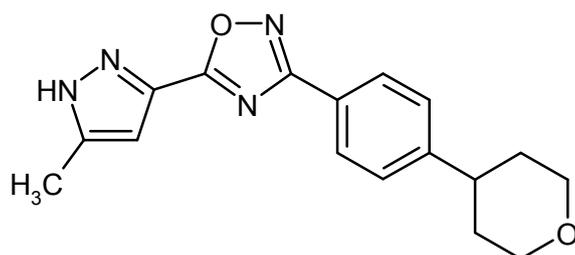


- 25 Una mezcla de 410 mg (1,84 mmol) del compuesto del ejemplo 123A / etapa 4, 286 mg (4,11 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 0,57 ml (4,11 mmol) de trietilamina en 9,1 ml de etanol se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó de forma prácticamente total en un evaporador rotatorio. El residuo se suspendió con un poco de agua bajo irradiación por ultrasonidos. El sólido blanco se separó por filtración, se lavó con un poco de agua fría y luego se agitó con pentano. El sólido se separó de nuevo por filtración y se secó a vacío. Se obtuvieron de este modo 320 mg (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

CL/EM (procedimiento I):  $T_R = 0,47$  min,  $m/z = 253$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 124A

- 30 5-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-3-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol



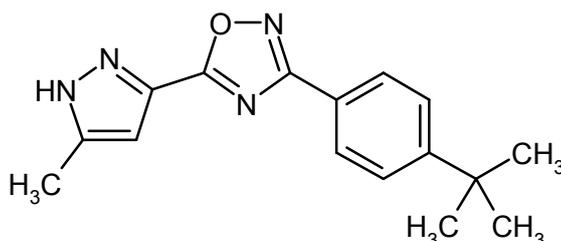
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, a partir de 469 mg (3,72 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 820 mg (3,72 mmol) del compuesto del Ejemplo 107A, se obtuvieron 450 mg del compuesto del epígrafe después de extracción del producto bruto por agitación en acetonitrilo, y se obtuvieron otros 97 mg del compuesto del epígrafe después de purificar las aguas madres por HPLC preparativa (procedimiento N) (rendimiento del 47 % del teórico en total).

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

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

#### 10 Ejemplo 125A

3-(4-*terc*-Butilfenil)-5-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



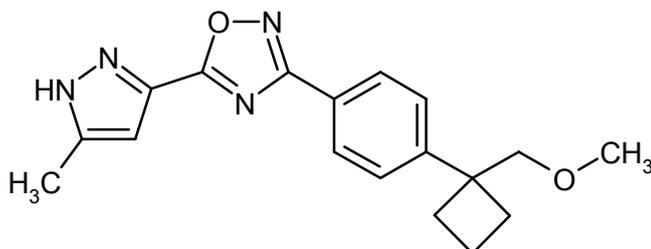
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 2,50 g (19,8 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 4,19 g (21,8 mmol) de amida de 4-*terc*-butil-*N'*-hidroxibencenocarboximida dando 2,60 g (46 % del teórico) del compuesto del epígrafe. La mezcla de reacción se agitó aquí, primero a TA durante 1 h y luego a 140 °C durante 30 min.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 11,08 (ancho, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,21$  min,  $m/z = 283$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 565  $[\text{2M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 126A

3-{4-[1-(Metoximetil)ciclobutil]fenil}-5-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 1,08 g (8,52 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 2,0 g (8,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A dando 1,87 g (46 % del teórico) del compuesto del epígrafe. La mezcla de reacción se agitó, primero aquí a TA durante 1 h y luego a 140 °C durante 30 min.

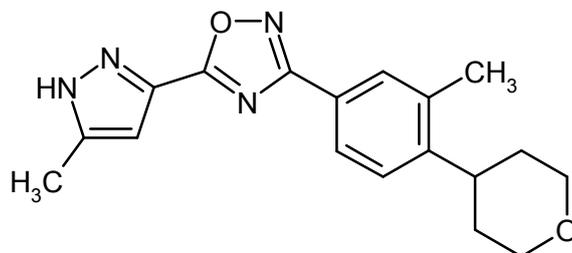
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 11,57 (ancho, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,29

(s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 4H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,28$  min,  $m/z = 325$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 127A

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



5

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 180 mg (1,43 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 335 mg (1,43 mmol) del compuesto del ejemplo 108A dando 189 mg (39 % del teórico) del compuesto del epígrafe. La mezcla de reacción se agitó, primero aquí a TA durante 16 h y luego a 140 °C durante 30 min. La purificación del producto se llevó a cabo por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

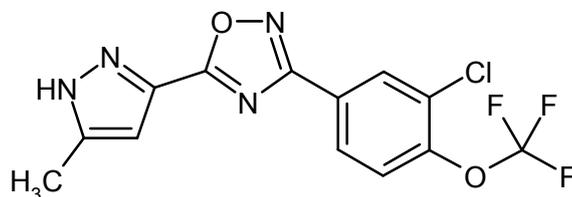
10

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ /ppm): 10,63 (ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,02$  min,  $m/z = 325$   $[M+H]^+$ .

#### 15 Ejemplo 128A

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



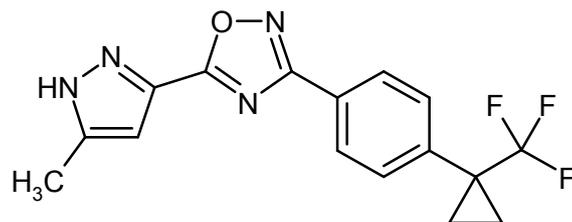
20

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 631 mg (5,00 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 1,27 g (5,00 mmol) del compuesto del ejemplo 120A dando 1,08 g (60 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe. La mezcla de reacción se agitó, primero aquí a TA durante aproximadamente 30 min y luego a 150 °C durante aproximadamente 1 h. El producto se obtuvo por un procedimiento en el que, después de que terminara la reacción, el sólido que se precipitó después de la adición de agua se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío.

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,20$  min,  $m/z = 345/347$   $[M+H]^+$ .

#### 25 Ejemplo 129A

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



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 1,19 g (9,42 mmol) de ácido

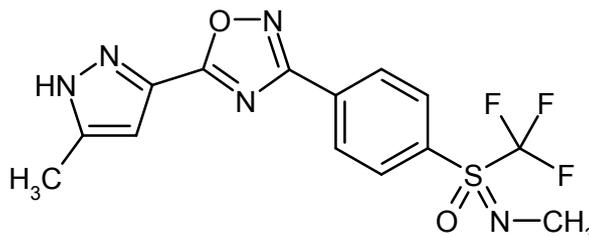
5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 2,30 g (9,42 mmol) del compuesto del ejemplo 121A dando 1,05 g (62 % del teórico) del compuesto del epígrafe. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O).

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 11,0-10,5 (s, ancho, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I): T<sub>R</sub> = 1,17 min, m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 130A

5-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{4-[*N*-metil-*S*-(trifluorometil)sulfonimidoil]fenil}-1,2,4-oxadiazol (racemato)



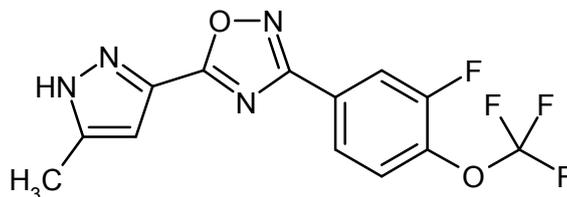
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 89 mg (0,709 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 206 mg (0,709 mmol, pureza de 97 %) del compuesto del ejemplo 119A dando 103 mg (39 % del teórico) del compuesto del epígrafe. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O).

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 10,59 (s, ancho, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,12 (d, 3H), 2,47 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,10 min, m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 131A

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



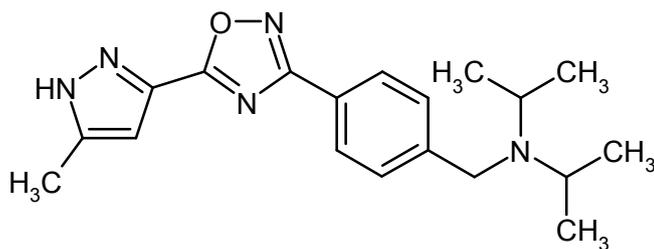
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 2,0 g (15,9 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 3,78 g (15,9 mmol) del compuesto del ejemplo 122A dando 3,15 g (56 % del teórico, pureza de 92 %) del compuesto del epígrafe. En este caso el producto se obtuvo no por purificación cromatográfica, sino lavando el producto bruto con agua y pentano y secando luego a vacío.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 12,0-9,5 (s, ancho, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 7,46-7,41 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,16 min, m/z = 329 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 132A

*N*-Isopropil-*N*-(4-[5-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil)propan-2-amina



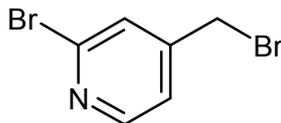
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 28A, se hicieron reaccionar 2,00 g (15,9 mmol) de ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y 3,95 g (15,9 mmol) del compuesto del ejemplo 118A dando 1,49 g (26 % del teórico, pureza de 93 %) del compuesto del epígrafe.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 11,50 (s, ancho, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,02 (d, 12H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,73$  min,  $m/z = 340$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 133A

2-Bromo-4-(bromometil)piridina



- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47A / etapa 3, se prepararon 1,83 mg (95 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 1,50 g (7,66 mmol) de 2-bromo-4-(hidroximetil)piridina.

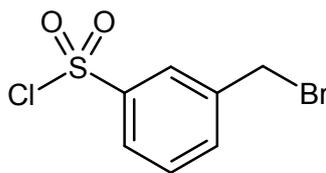
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,36 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 4,32 (s, 2H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 3,47$  min.

- 15 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 250/252/254$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 134A

Cloruro de 3-(bromometil)benzenosulfonilo

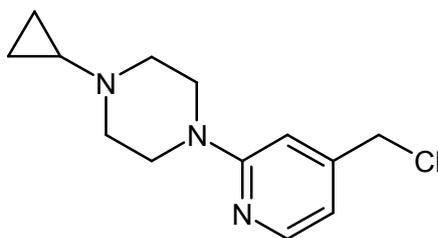


- 20 Se añadieron 5,13 g (28,8 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 43 mg (0,26 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo a una solución de 5,0 g (26,2 mmol) de cloruro de ácido *m*-toluenosulfónico en 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se concentró entonces el lote en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó directamente por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 4,58 g (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

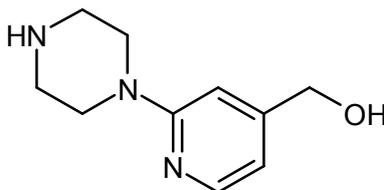
CG/EM (procedimiento L):  $T_R = 6,14$  min,  $m/z = 189$   $[\text{M}-\text{Br}]^+$ .

- 25 **Ejemplo 135A**

1-[4-(Clorometil)piridin-2-il]-4-ciclopropilpiperazina



**Etapa 1:** [2-(Piperazin-1-il)piridin-4-il]metanol

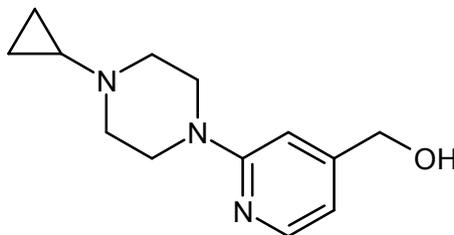


5 Se añadieron 120 g (1,39 mol) de piperazina a 10,0 g (69,6 mmol) de (2-cloropiridin-4-il)metanol bajo argón. La mezcla se calentó a 150 °C durante la noche, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, parte de la piperazina en exceso que se había depositado en la parte superior del recipiente de reacción se eliminó, y los contenidos resinosos del matraz se recogieron en 700 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. El sólido presente se separó por filtración y se aclaró con cloruro de metileno, se desechó el sólido y el filtrado se concentró. El residuo se secó a vacío. Se obtuvieron 13,3 g (aproximadamente 99 % del teórico) del compuesto del epígrafe que, de acuerdo con la RMN de <sup>1</sup>H todavía contenían piperazina.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,14 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,01-2,94 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,19 min, m/z = 194 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** [2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-4-il]metanol

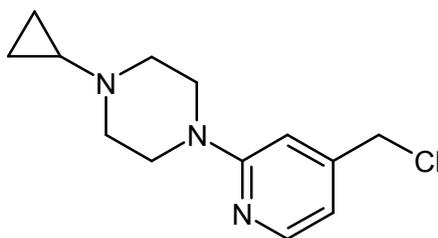


15 Se disolvieron 13,1 g (67,9 mmol) del compuesto del ejemplo 135A / etapa 1 en una mezcla de 535 ml de metanol y 39 ml (679 mmol) de ácido acético. Se añadieron 9,2 g de tamices moleculares (3 Å) y 82 ml (407 mmol) de [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano. Después de agitar a TA durante 10 min, se añadieron 12,8 g (203 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, el sólido presente se separó por filtración y se aclaró dos veces con 20 ml de metanol cada vez. El filtrado se concentró y el residuo se recogió en 550 ml de cloruro de metileno. La mezcla se lavó dos veces con 500 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, cada vez y una vez con 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 95:5). Después de secar a vacío, se obtuvieron 9,59 g (61 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,13 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,58-3,46 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 1H), 0,55-0,41 (m, 4H).

25 CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,17 min, m/z = 234 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:** 1-[4-(Clorometil)piridin-2-il]-4-ciclopropilpiperazina



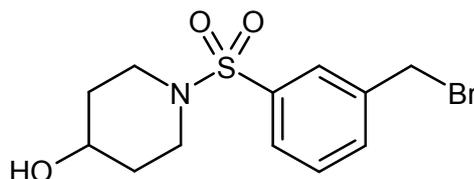
Se introdujeron 9,59 g (41,1 mmol) del compuesto del ejemplo 135A / etapa 2 inicialmente en 60 ml de cloruro de metileno. Se añadieron lentamente 15 ml (205 mmol) de cloruro de tionilo a TA y la mezcla se agitó, primero a TA durante 10 min, luego bajo reflujo durante 4,5 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 40 ml de agua a la mezcla y la mezcla se basificó con 460 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con 500 ml de cloruro de metileno cada vez. Las fases reunidas de cloruro de metileno se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Después de secar a vacío, se obtuvieron 5,47 g (53 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,16 (d, 1H), 6,68-6,56 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,61-3,45 (m, 4H), 2,79-2,67 (m, 4H), 1,69-1,62 (m, 1H), 0,58-0,35 (m, 4H).

10 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,43$  min,  $m/z = 252/254$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 136A

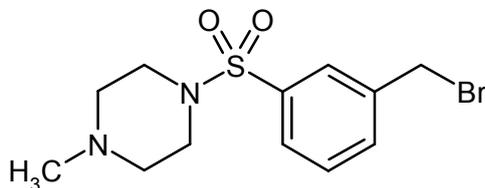
1-[[3-(Bromometil)fenil]sulfonyl]-4-hidroxipiperidina



15 Se introdujeron inicialmente 50 mg (0,5 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 2 ml de THF, y se añadieron 133 mg (0,5 mmol) del compuesto del ejemplo 134A y luego 69  $\mu\text{l}$  (0,5 mmol) de trietilamina, mientras se enfriaba en un baño de hielo. Después de agitar a TA durante dos horas, se diluyó el lote con 5 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido (pureza de aproximadamente 70 % de acuerdo con la HPLC) se empleó en posteriores reacciones sin purificación posterior.

#### Ejemplo 137A

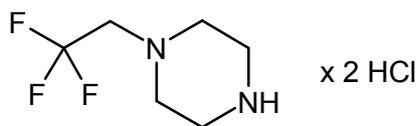
1-[[3-(Bromometil)fenil]sulfonyl]-4-metilpiperazina



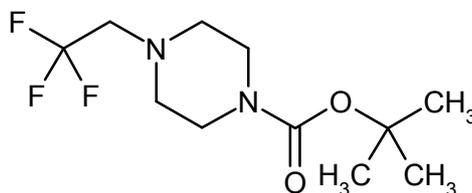
25 Se introdujeron 0,11 ml (1,0 mmol) de 1-metilpiperazina introdujeron inicialmente en 2 ml de THF, y 269 mg (1,0 mmol) del compuesto del ejemplo 134A y luego se añadieron 139  $\mu\text{l}$  (1,0 mmol) de trietilamina, mientras se enfriaba en un baño de hielo. Después de agitar a TA durante 30 minutos, el precipitado se separó por filtración y el filtrado se hizo reaccionar seguidamente directamente como una solución del compuesto del epígrafe en THF.

#### Ejemplo 138A

30 Diclorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina



**Etapa 1:** 4-(2,2,2-Trifluoroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



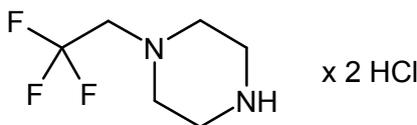
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 104A / etapa 1, se obtuvieron 805 mg (56 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 1,0 g (5,37 mmol) de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, 391  $\mu$ l (5,37 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanol, 1 ml (6,44 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y 1,2 ml (8,05 mmol) de trietilamina.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 3,44 (dd, 4H), 2,98 (cuadruplete, 2H), 2,61 (dd, 4H), 1,47 (s, 9H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 269$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 10 CG/EM (procedimiento L, IEPpos):  $T_R = 3,87$  min,  $m/z = 212$   $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H}]^+$ .

**Etapa 2:** Diclorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina



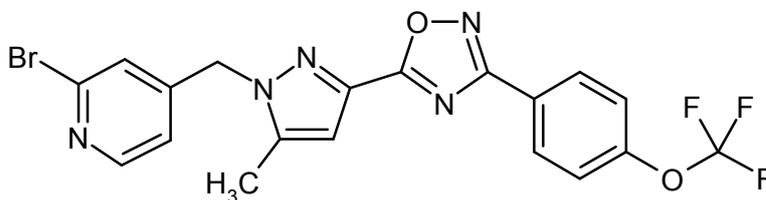
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 103A / etapa 2, se obtuvieron 241 mg (93 % del teórico) del compuesto del epígrafe partiendo de 790 mg (2,94 mmol) del compuesto del ejemplo 138A / etapa 1.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 9,14 (ancho, 2H), 3,30 (cuadruplete, 2H), 3,08-3,03 (m, 4H), 2,87-2,83 (m, 4H).

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 169$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 139A**

2-Bromo-4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-6-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



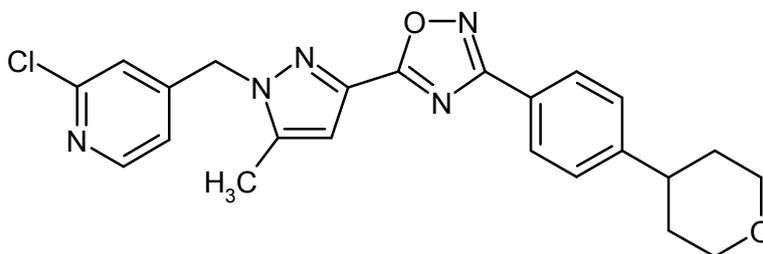
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76A, se hicieron reaccionar 1,05 g (4,19 mmol) del compuesto del ejemplo 133A con 1,0 g (3,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A dando 0,71 g (45 % del teórico) del compuesto del epígrafe. El producto se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,35 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,32$  min,  $m/z = 480/482$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 140A**

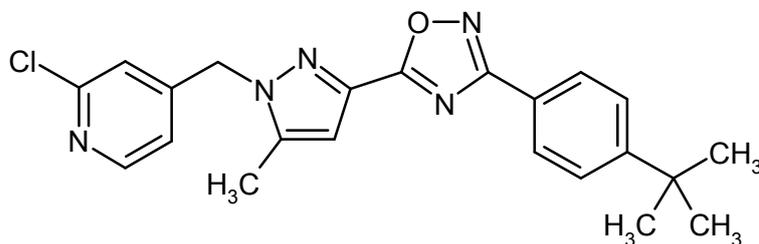
2-Cloro-4-[(5-metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



5 Se añadieron 119 mg (1,06 mmol) de *tert*-butilato potásico sólido a una solución de 204 mg (1,26 mmol) del compuesto del ejemplo 43A y 300 mg (0,967 mmol) del compuesto del ejemplo 124A en 10 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces, primero a TA durante 15 h y luego a la temperatura de ebullición del disolvente durante 4,5 h. Después de enfriar hasta TA, se añadió aproximadamente 1 ml de agua y metanol en una cantidad tal que se formó una solución transparente. Esta se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Después de eliminar el disolvente en un evaporador rotatorio, se obtuvieron 220 mg (52 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de las fracciones de producto reunidas.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,37 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,92-1,79 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,16 min, m/z = 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 141A**15 4-({3-[3-(4-*tert*-Butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il}metil)-2-cloropiridina

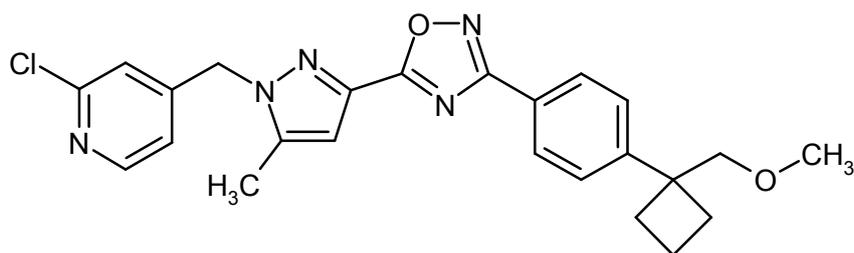
20 Se añadieron 596 mg (5,31 mmol) de *tert*-butilato potásico sólido a una solución de 1,15 g (7,08 mmol) del compuesto del ejemplo 43A y 1,00 g (3,54 mmol) del compuesto del ejemplo 125A en 30 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces, primero a TA durante 15 h y luego a la temperatura de ebullición del disolvente durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron aproximadamente 120 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 60 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración y evaporación, el producto bruto obtenido se purificó por MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:2). Se obtuvieron 578 mg (40 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,55 min, m/z = 408/410 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 142A**

2-Cloro-4-[[3-(3-{4-[1-(metoximetil)ciclobutil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil]piridina



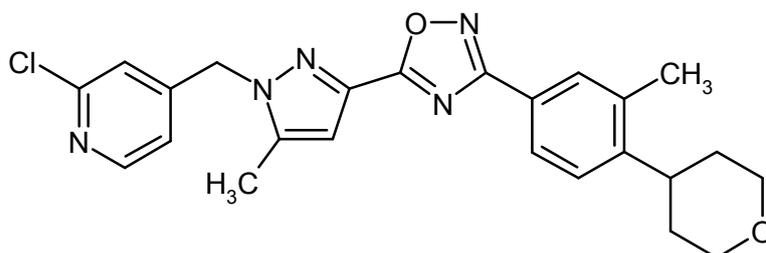
Se añadieron 519 mg (4,62 mmol) de terc-butilato potásico sólido a una solución de 749 mg (4,62 mmol) del compuesto del ejemplo 43A y 750 mg (2,31 mmol) del compuesto del ejemplo 126A en 22,5 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a la temperatura de ebullición del disolvente durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron aproximadamente 3 gotas de agua y todos los constituyentes volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por medio de MPLC (aproximadamente 100 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Para una posterior purificación, se agitaron entonces las fracciones de producto reunidas con 1 ml de etanol y el sólido se separó por filtración con succión. Se obtuvieron 447 mg (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,37 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,34$  min,  $m/z = 450/452$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 143A

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



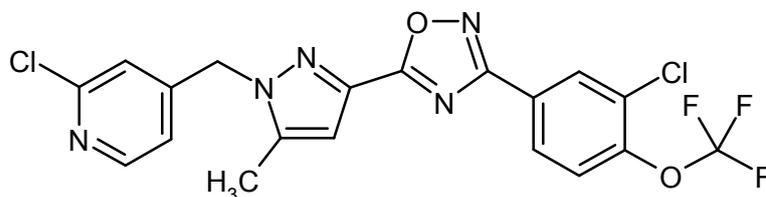
Se añadieron 71 mg (0,634 mmol) de terc-butilato potásico sólido a una solución de 187 mg (0,576 mmol) del compuesto del ejemplo 127A y 121 mg (0,749 mmol) del compuesto del ejemplo 43A en 6 ml de THF anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 16 h. Puesto que la conversión no fue completa, la mezcla se calentó de nuevo bajo reflujo durante otras 8 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 1 ml de agua y metanol en una cantidad tal que se formó una solución transparente. Esta solución se separó entonces directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 150 mg (58 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,37 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,34$  min,  $m/z = 448$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 144A

2-Cloro-4-[(3-{3-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



30

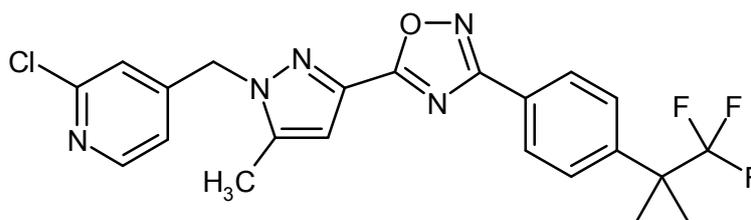
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 75A, se hicieron reaccionar 500 mg (1,38 mmol, pureza de 95 %) del compuesto del ejemplo 128A y 290 mg (1,79 mmol) del compuesto del ejemplo 43A dando 386 mg (57 % del teórico, pureza de 96 %) del compuesto del epígrafe, siendo agitados en este caso los componentes de reacción juntos bajo reflujo durante 14 h.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,40-8,37 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,36$  min,  $m/z = 469$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 145A

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



10

Una mezcla de 450 mg (1,35 mmol) del compuesto del ejemplo 129A, 284 mg (1,75 mmol) de 2-cloro-4-(clorometil)piridina y 166 mg (1,48 mmol) de *tert*-butilato potásico en 12 ml de THF se calentó a reflujo durante la noche, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, se añadieron a la mezcla acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron una vez con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:3). Después de secar a vacío, se obtuvieron 352 mg (57 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15

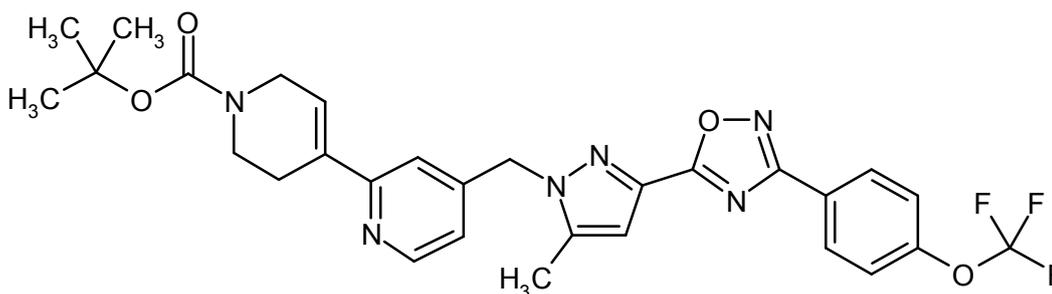
20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,37 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,48-1,33 (m, 2H), 1,09 (s, ancho, 2H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,48$  min,  $m/z = 460/462$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 146A

4-[[5-Metil-3-(3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato de *tert*-butilo



25

30

35

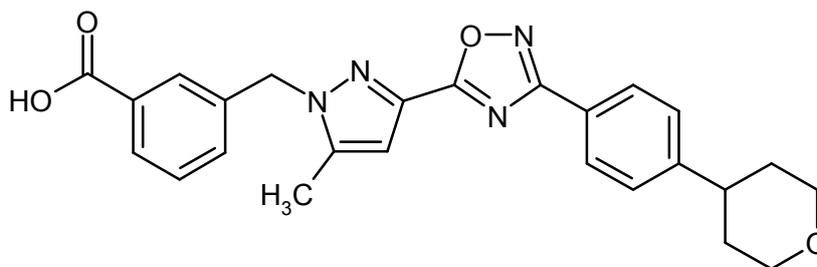
Se añadieron a una solución de 480 mg (1,00 mmol) del compuesto del ejemplo 139A en 7,5 ml de DME 464 mg (1,50 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo [P.R. Eastwood, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41 (19), 3705-3708], 70 mg (0,10 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 1,5 ml (3,0 mmol) de solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Después de que la mezcla de reacción se calentara bajo reflujo durante 13 h, esta se dejó enfriar hasta TA y se diluyó con aproximadamente 50 ml de agua. La mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se purificó por medio de filtración con succión sobre gel de sílice (fase móvil: cloruro de metileno/acetato de etilo 100:1  $\rightarrow$  1:1). Se obtuvieron 318 mg (54 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,52 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

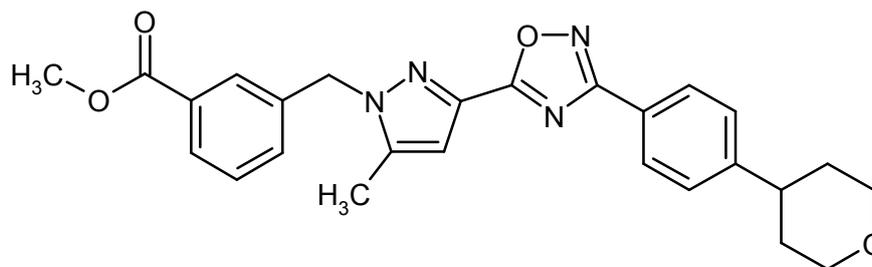
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,88$  min,  $m/z = 583$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Ejemplo 147A

Ácido 3-[(5-metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]benzoico



Etapa 1: 3-[(5-Metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]benzoato de metilo

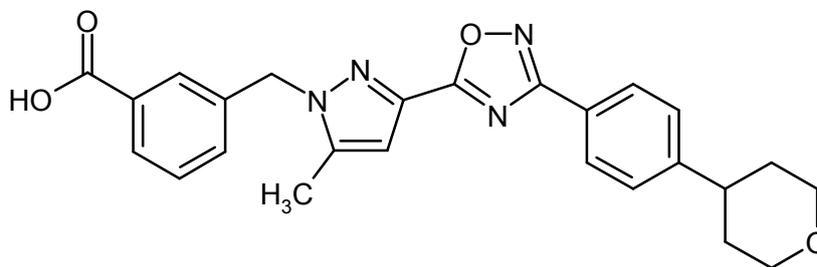


10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 76A, se hicieron reaccionar 168 mg (0,733 mmol) de éster metílico del ácido 3-(bromometil)benzoico y 175 mg (0,564 mmol) del compuesto del Ejemplo 124A dando 208 mg (80 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,15 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,55 (dt, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,92-1,77 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,24$  min,  $m/z = 459$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

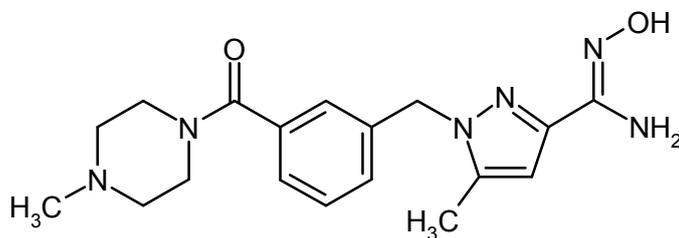
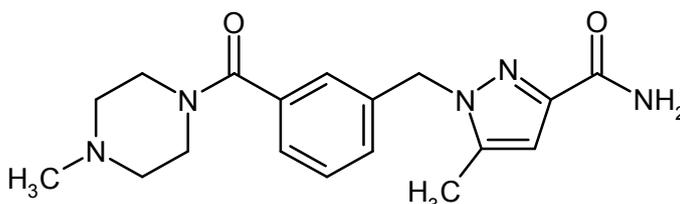
Etapa 2: Ácido 3-[(5-metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]benzoico



20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 93A, se obtuvieron 85 mg (87 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,218 mmol) del compuesto del Ejemplo 147A / etapa 1.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 13,07 (ancho, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,47 (dt, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 4H).

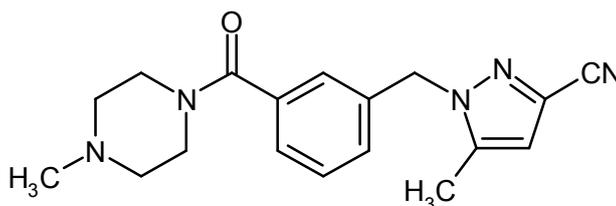
CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,22$  min,  $m/z = 445$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 148A**Amida de *N*'-hidroxi-5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1*H*-pirazol-3-carboximidaEtapa 1: 5-Metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1*H*-pirazol-3-carboxamida

5

Se añadieron lentamente y gota a gota 34,4 ml (0,394 mol) de cloruro de oxalilo a una mezcla de 27,0 g (78,9 mmol) del compuesto del ejemplo 105A y unas pocas gotas de DMF en 100 ml de cloruro de metileno a TA y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se concentró. El residuo se introdujo en porciones en 300 ml de una solución acuosa de amoníaco al 33 % de concentración enfriada hasta 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y el sólido formado se separó por filtración obteniendo, después de lavar con agua y secar a vacío, un primer lote del compuesto del epígrafe. Las aguas madres se concentraron hasta sequedad, se añadió tolueno al el residuo y la mezcla se concentró de nuevo hasta sequedad. Después de haber repetido este procedimiento dos veces, el residuo se agitó con metanol y el sólido se separó por filtración, se lavó con metanol y se secó a vacío. El segundo lote del compuesto del epígrafe obtenido de este modo se combinó con el primero. Se obtuvieron 33,0 g (94 % del teórico, pureza de 77 %) en total del compuesto del epígrafe.

15

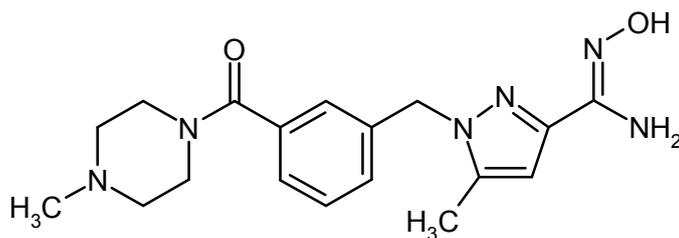
CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 0,88$  y  $0,93$  min, en cada caso  $m/z = 342$   $[M+H]^+$ .Etapa 2: 5-Metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo

20

Se añadieron 10,9 ml (76,9 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético a 21,0 g (30,7 mmol, pureza de 50 %) del compuesto del ejemplo 148A / etapa 1 y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió entonces solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 95:5). Después de concentración y secado de las fracciones de producto, se obtuvieron 2,50 g (25 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,07$  min,  $m/z = 324$   $[M+H]^+$ .Etapa 3: Amida de *N*'-hidroxi-5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1*H*-pirazol-3-carboximida



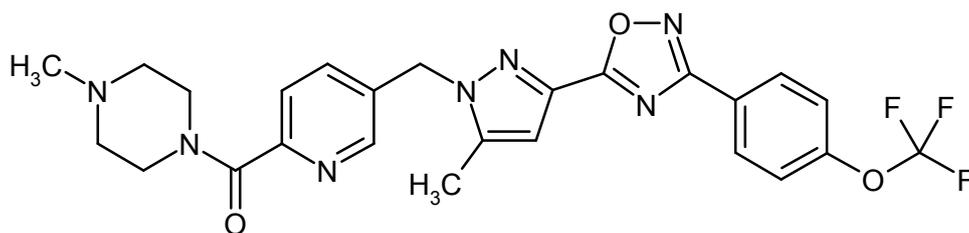
Se disolvieron 8,00 g (24,7 mmol) del compuesto del ejemplo 148A / etapa 2 en 320 ml de etanol, se añadieron 3,78 g (54,4 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 7,6 ml (54,4 mmol) de trietilamina y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se concentró. El residuo se agitó con una mezcla de cloruro de metileno y metanol (8:1) y el sólido formado se separó por filtración con succión. Después de secar, se obtuvo de este modo un primer lote del compuesto del epígrafe. Se concentraron las aguas madres y el residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 8:2). Después de concentrar y secar las fracciones de producto, se obtuvo un segundo lote del compuesto del epígrafe. En conjunto, se obtuvieron 6,70 g (68 % del teórico, pureza de 90 %) del compuesto del epígrafe.

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,81$  min,  $m/z = 357$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplos de realización:

#### Ejemplo 1

(4-Metilpiperazin-1-il){5-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}metanona



En condiciones inertes, se disolvieron 85 mg (0,191 mmol) del compuesto del ejemplo 92A en 3 ml de cloruro de metileno anhidro, y se añadieron 83  $\mu$ l (0,954 mmol) de cloruro de oxalilo y una gotita de DMF. Después de que la mezcla se hubiera agitado a TA durante 1 h, esta se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se secó bajo alto vacío durante aproximadamente 1 h y luego se disolvió en 2 ml de THF anhidro. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 29 mg (0,286 mmol) de 1-metilpiperazina y 66  $\mu$ l (0,382 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de THF anhidro. Después de agitar a TA durante 16 h, se añadieron 3 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se separó en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se volvió a disolver en unos pocos ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de una nueva evaporación del disolvente, se obtuvieron de este modo 93 mg (93 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

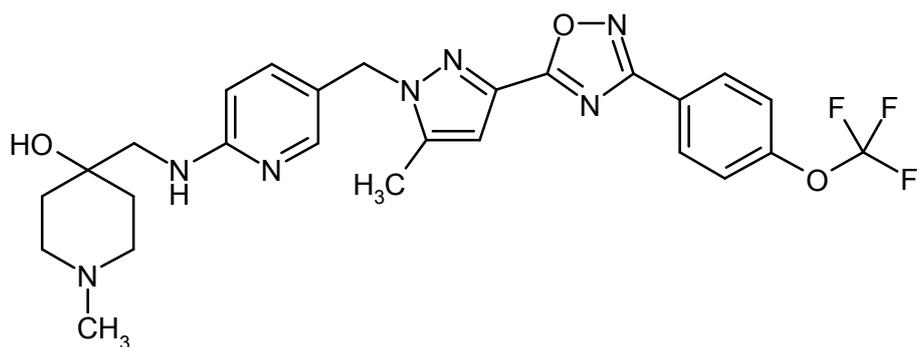
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /ppm): 8,45 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,60 (dd, 2H), 2,51 (dd, 2H), 2,40 (dd, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

HPLC (procedimiento B):  $T_R = 4,32$  min.

EM (IEPpos):  $m/z = 528$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 2

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



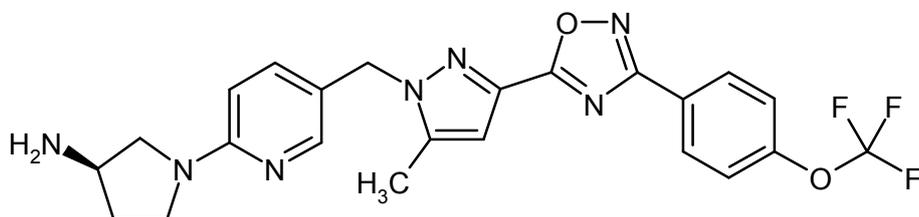
Una mezcla de 100 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 79A y 249 mg (1,15 mmol) de 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol se calentó a 180 °C en un horno de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 3 h, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, se separó el líquido presente del sólido por decantación. El sólido se disolvió entonces en una mezcla de 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones que contenían producto reunidas se concentraron en un evaporador rotatorio hasta un volumen residual, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el sólido formado se filtró. Después de secar a vacío, Se obtuvieron 15 mg (12 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,26 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,36 (s, ancho, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,84 (t, 1H), 3,40 (d, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,75-1,58 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,01$  min,  $m/z = 544$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 3

15 (3R)-1-[-(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il]pirrolidin-3-amina

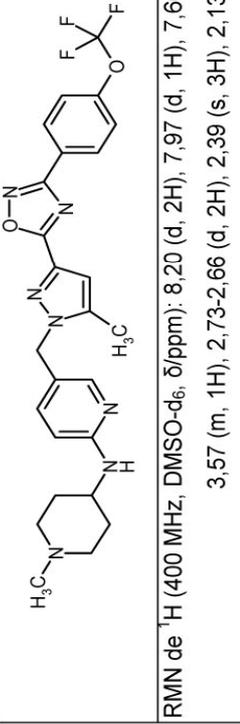
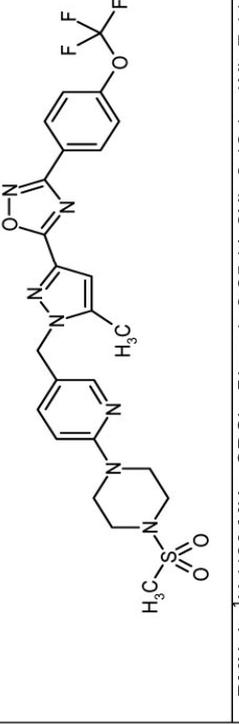
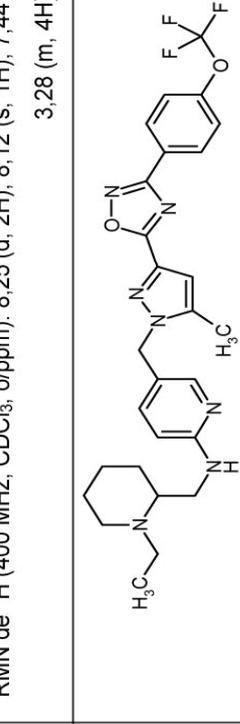
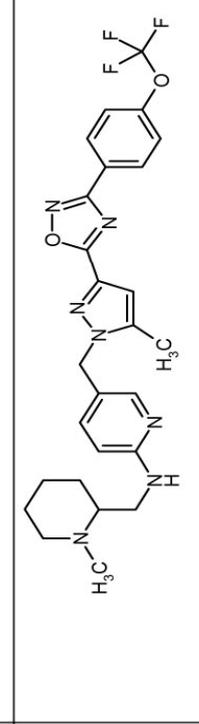
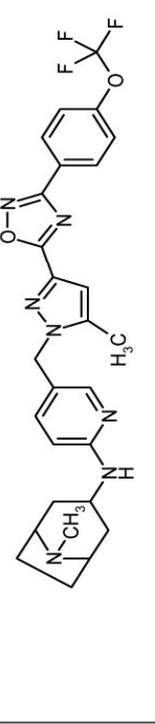


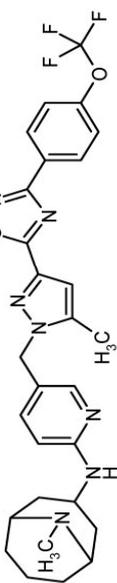
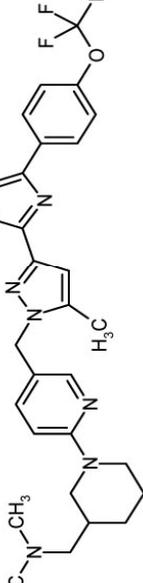
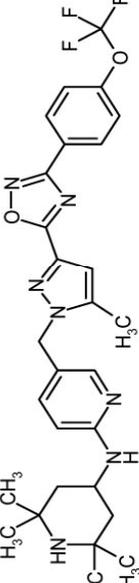
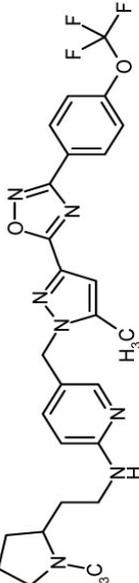
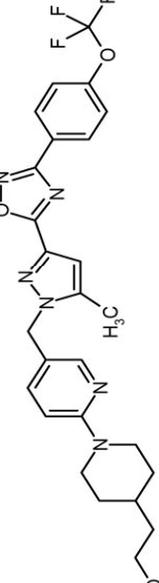
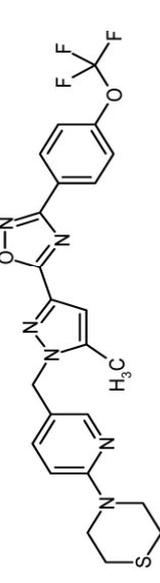
Una mezcla de 150 mg (0,344 mmol) del compuesto del ejemplo 79A y 641 mg (3,44 mmol) de carbamato de *tert*-butil-(3R)-pirrolidin-3-ilo en 1 ml de éter dimetílico de etilenglicol se calentó a 180 °C en un aparato de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 3 h, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y luego se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones que contenían producto se reunieron, se estableció un pH básico con bicarbonato sódico y se eliminó parte del volumen de líquido en un evaporador rotatorio. Se llevó a cabo extracción tres veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez, las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó de nuevo por medio de HPLC preparativa (modificación del procedimiento O: en lugar de TFA acuoso al 0,1 % TFA, se usó una solución acuosa de amoníaco al 0,1 %). Se obtuvieron 49 mg (29 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,20 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,56-3,42 (m, 3H), 3,38-3,28 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 3H).

30 CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,69$  min,  $m/z = 486$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

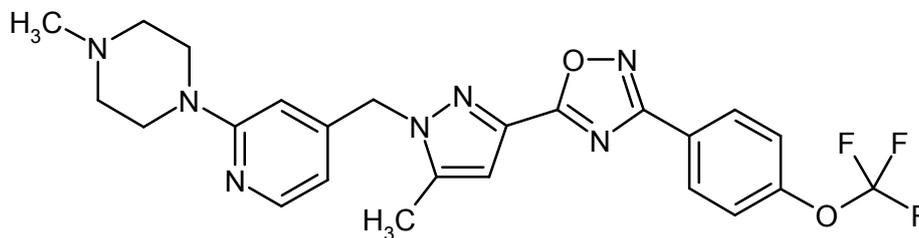
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir del compuesto del ejemplo 79A y el componente amina correspondiente de forma análoga a uno de los procedimientos descritos en el ejemplo 2 y 3:

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
4	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ/ppm): 8,20 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,31-7,27 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,73-2,66 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,00-1,92 (t, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H).</p>	1,51	514	C
5	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 4H), 3,32-3,28 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).</p>	2,23	564	E
6		0,98	542	K
7		0,82	528	K
8		0,86	540	K

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
9		0.89	554	K
10		0.94	542	K
11		0.89	556	K
12		0.82	529	K
13		1.02	529	K
14		1.26	503	K

**Ejemplo 15**

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



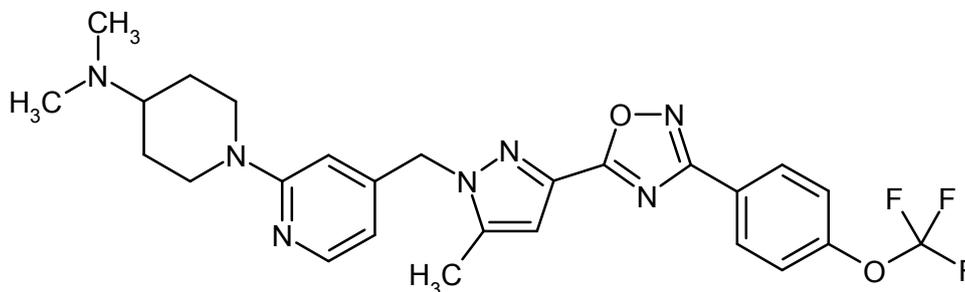
5 Una mezcla de 150 mg (0,344 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 690 mg (6,88 mmol) de 1-metilpiperazina en 1 ml de éter dimetílico de etilenglicol se calentó a 180 °C en un aparato de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 3 h, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones que contenían producto reunidas se concentraron en un evaporador rotatorio hasta un pequeño volumen residual, se ajustaron a un pH ligeramente básico con bicarbonato sódico y luego se extrajeron tres veces con 30 ml de cloruro de metileno cada vez. Las fases reunidas de cloruro de metileno se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Después de cristalización en hexano, se obtuvieron 114 mg (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,27 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,36-6,32 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 2,55-2,45 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

15 CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,97 min, m/z = 500 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16**

*N,N*-Dimetil-1-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]piridin-2-il}piperidin-4-amina

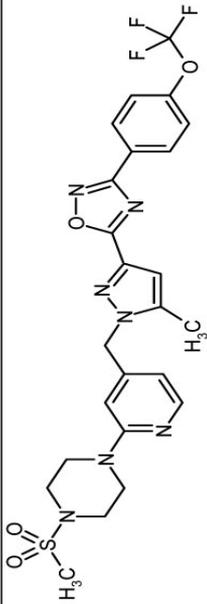
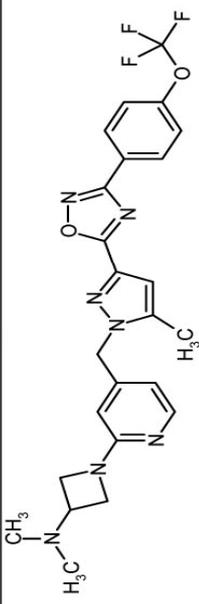
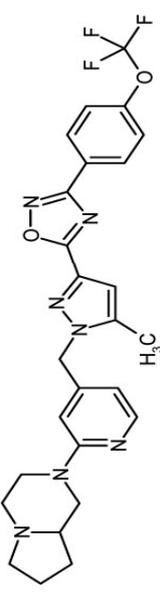
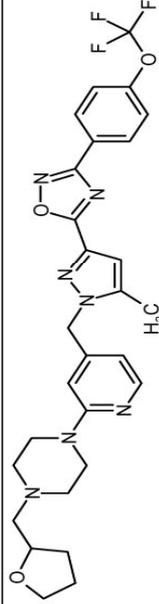
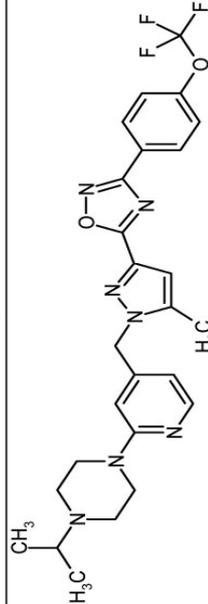


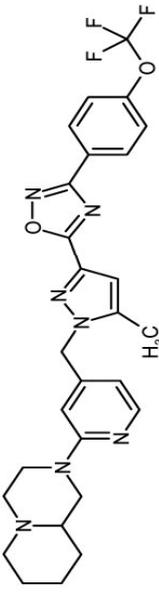
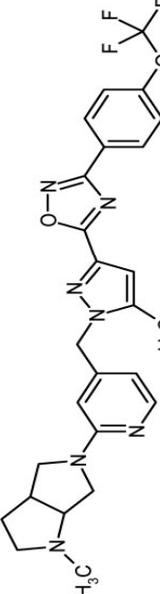
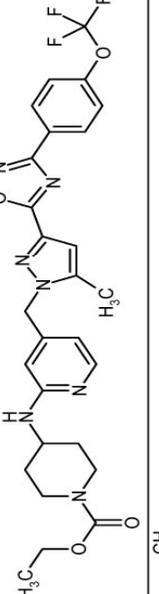
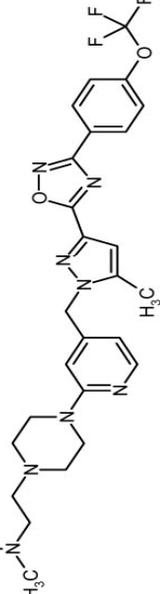
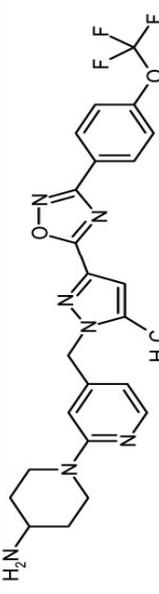
20 Se añadieron 294 mg (2,29 mmol) de *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina a 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A a TA bajo argón. La mezcla se agitó entonces a una temperatura de baño de 150 °C durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se recogió en acetonitrilo y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones que contenían producto reunidas se basificaron con solución saturada de bicarbonato sódico y se concentraron en un evaporador rotatorio hasta un pequeño volumen residual de disolvente. El sólido así formado se separó por filtración, se lavó dos veces con agua y dos veces con pentano y se secó a vacío. Se obtuvieron 137 mg (57 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,26 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,51 (t, 4H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,62 (t, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,08 (d, 6H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,12 min, m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir del compuesto del ejemplo 81A y el componente amina correspondiente de forma análoga a uno de los procedimientos descritos en el ejemplo 15 y 16:

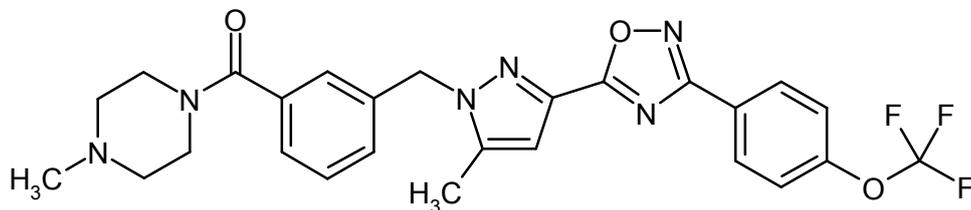
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
17		2,14	564	J
18		0,95	500	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).			
19		1,67	526	J
20		1,71	570	J
21		0,96	528	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,34-6,31 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,31 (t, 4H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,61 (t, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,06 (d, 6H).			

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
22		1,71	540	J
23		0,94	526	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,55 (t, 1H), 3,44-3,33 (m, 3H), 3,33-3,20 (m, ancho, 1H), 3,07-2,98 (m, ancho, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, ancho, 1H), 1,92-1,81 (m, ancho, 2H).			
24		1,77	572	J
25		0,90	557	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,26 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,35-6,30 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,55-3,49 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 4H), 2,55-2,42 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).			
26		0,93	500	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,23 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,31-6,29 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 2H).			



**Ejemplo 32**

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



- 5 En condiciones inertes, se disolvieron 80 mg (0,180 mmol) del compuesto del ejemplo 93A en 2 ml de cloruro de metileno anhidro, y se añadieron 79  $\mu$ l (0,90 mmol) de cloruro de oxalilo y una gotita de DMF. Después de que la mezcla se hubiera agitado a TA durante 1 h, esta se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se secó bajo alto vacío durante aproximadamente 1 h y luego se disolvió en 1 ml de THF anhidro. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 36 mg (0,360 mmol) de 1-metilpiperazina y 94  $\mu$ l (0,540 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de THF anhidro. Después de agitar a TA durante 16 h, se añadieron a la mezcla de reacción 3 ml de agua y la mezcla se separó en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se volvió a disolver en unos pocos ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de la nueva evaporación del disolvente, se obtuvieron 78 mg (82 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

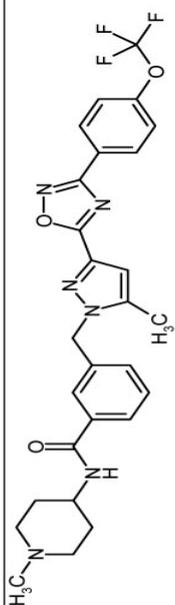
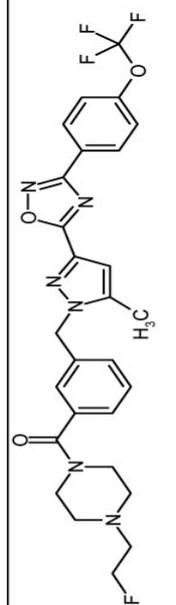
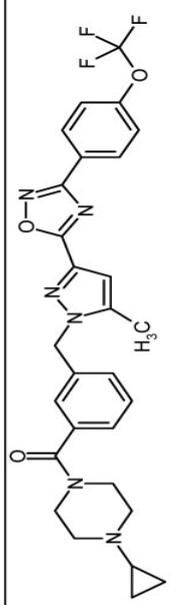
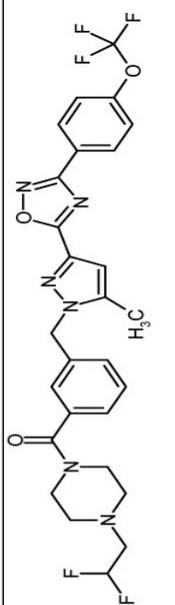
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,44 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H).

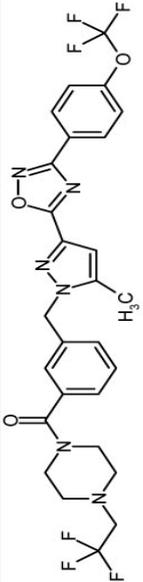
HPLC (procedimiento B): T<sub>R</sub> = 4,45 min.

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 527 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 CL/EM (procedimiento C, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,71 min, m/z = 527 [M+H]<sup>+</sup>.

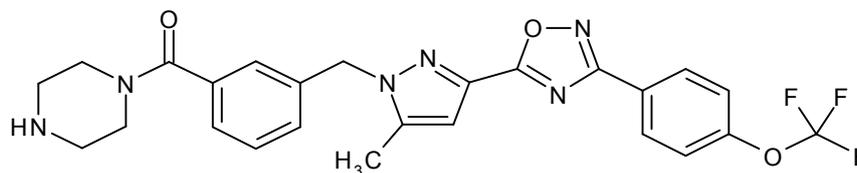
Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir del compuesto del ejemplo 93A y la amina correspondiente de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32. Estas aminas bien estaban disponibles comercialmente, o su preparación se ha descrito antes o en la literatura: 1-ciclopropilpiperazina [F. Zaragoza y col., *J. Med. Chem.* 2004, 47 (11), 2833-2838], 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina [H.-L. Wang y col., *J. Med. Chem.* 2007, 50 (15), 3528-3539]. Si las aminas se emplearon en forma de sus sales clorhidrato, la cantidad de base usada (*N,N*-diisopropiletilamina) se aumentó en cada caso por un equivalente correspondiente.

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
33	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,94 (d, ancho, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H).</p>	1,75	541	C
34	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,53 (td, 2H), 3,78 (ancho, 2H), 3,38 (ancho, 2H), 2,67 (td, 2H), 2,58 (ancho, 2H), 2,43 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H).</p>	0,97	559	I
35	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,70 (ancho, 2H), 3,29 (ancho, 2H), 2,65 (ancho, 2H), 2,47 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,60-1,54 (m, 1H), 0,44-0,34 (m, 4H).</p>	1,03	553	I
36	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,84 (tt, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,75 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,72 (dt, 2H), 2,62 (ancho, 2H), 2,48 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H).</p>	1,23	577	I

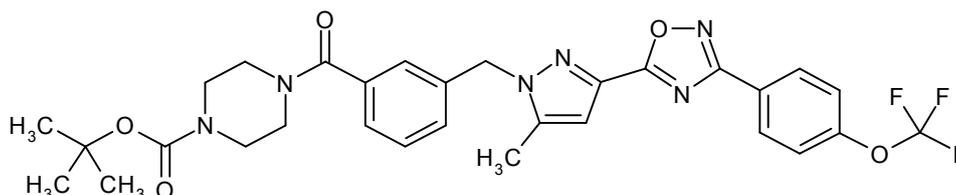
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
37	 <p data-bbox="478 315 542 1809">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,24 (d, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,96 (cuadruplete, 2H), 2,72 (ancho, 2H), 2,55 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H).</p>	1,33	595	I

**Ejemplo 38**

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



5 **Etapla 1:** 4-({3-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}carbonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 110 mg (96 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 80 mg (0,180 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 67 mg (0,360 mmol) de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A diferencia de las instrucciones citadas en el ejemplo 32, la filtración a través de un cartucho de bicarbonato sódico (después de la purificación por HPLC) se omitió.

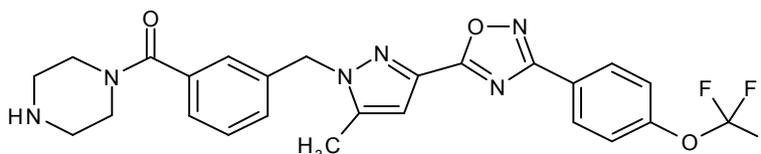
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (2 d, juntos 3H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,70 (ancho, 2H), 3,49 (ancho, 2H), 3,35 (ancho, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,13 (s, 9H).

HPLC (procedimiento B): T<sub>R</sub> = 5,22 min.

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 613 [M+H]<sup>+</sup>.

15 CL/EM (procedimiento C, IEPpos): T<sub>R</sub> = 2,98 min, m/z = 613 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapla 2:** {3-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}(piperazin-1-il)metanona



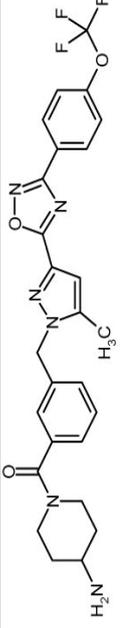
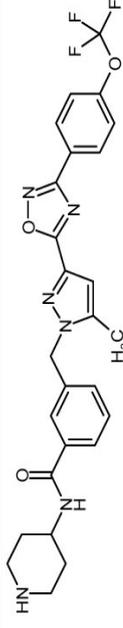
20 Se añadieron 5 ml de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano a 70 mg (0,114 mmol) del compuesto del ejemplo 38 / etapa 1 a TA y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. La precipitación del producto se llevó hasta finalización mediante la adición de 10 ml de éter dietílico. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con un poco de éter dietílico frío y se secó a alto vacío. El sólido se disolvió entonces en unos pocos ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, capacidad 0,9 mmol) para liberar la base. Después de una nueva evaporación del disolvente y secado a alto vacío, se obtuvieron 40 mg (68 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,24 (d, 2H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,73 (ancho, 2H), 3,33 (ancho, 2H), 2,92 (ancho, 2H), 2,77 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H).

HPLC (procedimiento B): T<sub>R</sub> = 4,40 min.

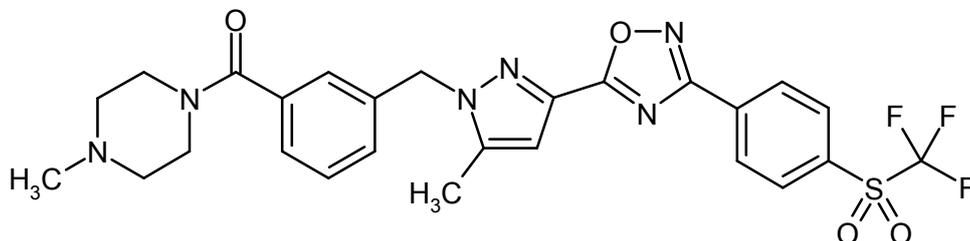
CL/EM (procedimiento C, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,68 min, m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir del compuesto del ejemplo 93A y los componentes de diamina protegida con mono-*terc*-butoxicarbonilo correspondientes de forma análoga al procedimiento de dos etapas descrito en el ejemplo 38:

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
<b>39</b>	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,24 (d, 2H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,03-2,85 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,91 (ancho, 1H), 1,73 (ancho, 1H), 1,35 (ancho, 1H), 1,20 (ancho, 1H).</p>	1,07	527	F
<b>40</b>	 <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,01 (d, ancho, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,28-2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H).</p>	1,73	527	C

**Ejemplo 41**

4-Metilpiperazin-1-il)(3-[[5-metil-3-(3-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil)metanona



5 Se añadieron 76  $\mu$ l (0,876 mmol) de cloruro de oxalilo a una solución de 100 mg (0,292 mmol) del compuesto del ejemplo 105A en 3 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C en condiciones inertes. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Todos los constituyentes volátiles se eliminaron entonces en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido de este modo se secó a alto vacío durante 20 min. El residuo se disolvió de nuevo seguidamente en 2 ml de cloruro de metileno anhidro y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 94 mg (0,350 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A y 81  $\mu$ l (0,584 mmol) de trietilamina en 1 ml de cloruro de metileno a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 16 h, todos los constituyentes volátiles se eliminaron de nuevo en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en 4 ml de DMSO. Esta solución se calentó entonces a 120 °C en un horno de microondas durante 30 min (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W). Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). La fracción de producto se evaporó hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de una nueva evaporación del disolvente, se obtuvieron de este modo 47 mg (28 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

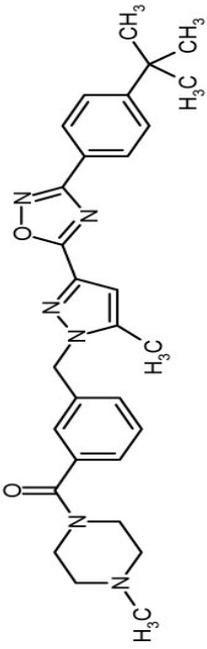
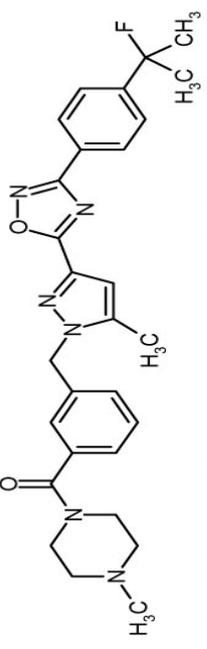
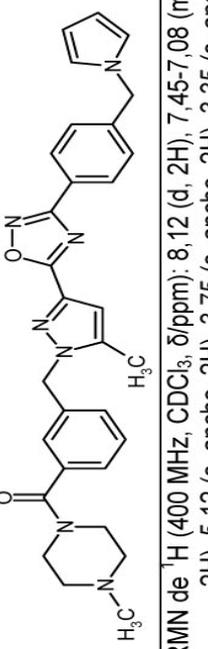
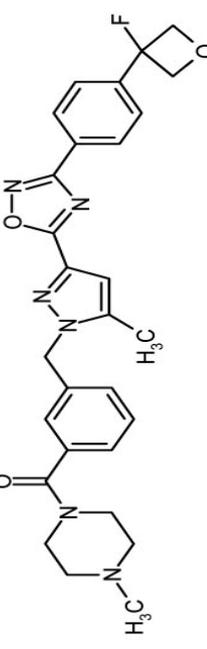
20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /ppm): 8,52 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,45 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,27 (s, 3H).

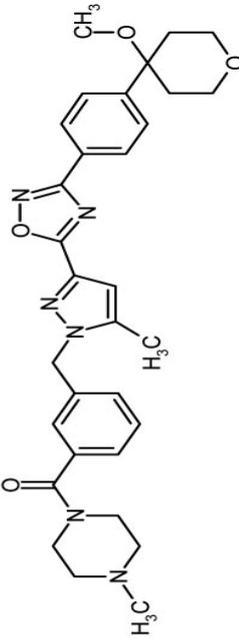
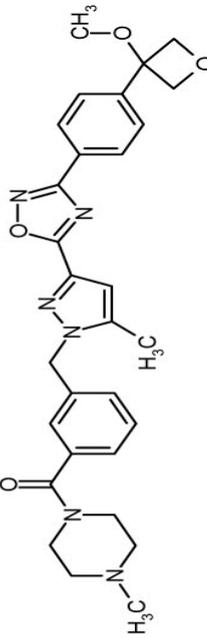
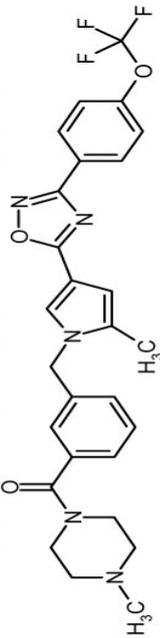
HPLC (procedimiento A): T<sub>R</sub> = 4,28 min.

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>.

25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, Los compuestos de la tabla siguiente se prepararon a partir del compuesto del ejemplo 105A o el compuesto del ejemplo 106A y las correspondientes aminas de N'-hidroxicarboximida (hidroxiamidinas):

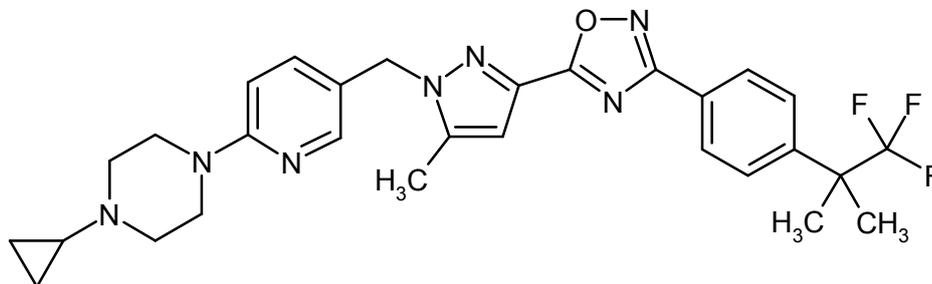
Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
42		4,39	569	A
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,31 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,45 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H).			
43		0,93	541	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,18 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,42 (cuadruplete, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,45 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H).			
44		4,42	553	A
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,19 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,44 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,63 (s, 6H).			
45		0,98	545	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,22 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,00-3,87 (m, 4H), 3,75 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,45 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H).			

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
46		1,01	499	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,12 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,44 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).			
47		1,03	503	F
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,11 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,70 (ancho, 2H), 3,30 (ancho, 2H), 2,43-2,35 (ancho, 2H), 2,30-2,18 (ancho, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).			
48		0,90	522	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,12 (d, 2H), 7,45-7,08 (m, 6H), 6,80 (s, ancho, 1H), 6,71 (s, ancho, 2H), 6,20 (s, ancho, 2H), 5,47 (s, ancho, 2H), 5,12 (s, ancho, 2H), 3,75 (s, ancho, 2H), 3,35 (s, ancho, 2H), 2,42 (s, ancho, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, ancho, 2H), 2,25 (s, 3H).			
49		3,96	517	A
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,28 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,15 (dd, 2H), 4,90 (dd, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,44 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H).			

Ejemplo	Estructura	HPLC: T <sub>R</sub> [min]	EM: m/z [M+H] <sup>+</sup>	Proced. CL/EM
<b>50</b>		0,85	557	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,20 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,93-3,82 (m, 4H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,45 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 4H).			
<b>51</b>		0,80	529	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ/ppm): 8,14 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,83 (d, 2H), 4,79 (d, 2H), 3,56 (ancho, 2H), 3,25 (ancho, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (ancho, 2H), 2,18 (ancho, 2H), 2,12 (s, 3H).			
<b>52</b>		1,01	526	I
	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ/ppm): 8,16 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,45 (ancho, 2H), 2,28 (ancho, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).			

**Ejemplo 53**

1-Ciclopropil-4-{5-[(5-metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



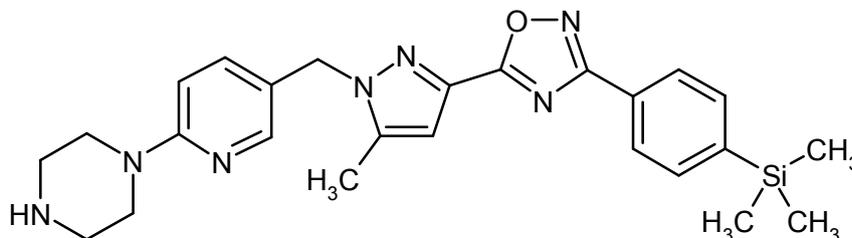
5 Una dispersión de 431 mg (2,17 mmol) de diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina y 729 mg (8,68 mmol) de bicarbonato sódico en aproximadamente 50 ml de metanol se agitó intensamente a TA durante 2 h. El material sin disolver se separó entonces por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. Se disolvió la mitad de la 1-ciclopropilpiperazina obtenida de este modo en 0,5 ml de éter dimetílico de etilenglicol, y la otra mitad se disolvió en 0,5 ml de *N,N*-dimetilacetamida. Se añadieron 50 mg (0,108 mmol) del compuesto del Ejemplo 78A a cada una de dos soluciones y las mezclas se calentaron por separado a 150 °C durante 36 h. Después de este tiempo, la conversión fue aproximadamente la misma para los dos lotes (control por CL/EM). Las mezclas de reacción se reunieron por tanto, se diluyeron con aproximadamente 2 ml de acetonitrilo y se separaron directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 31 mg (26 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,19 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 5H), 2,71-2,68 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 0,49-0,44 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,22 min, m/z = 552 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54**

1-{5-[(5-Metil-3-{3-[4-(trimetilsilil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



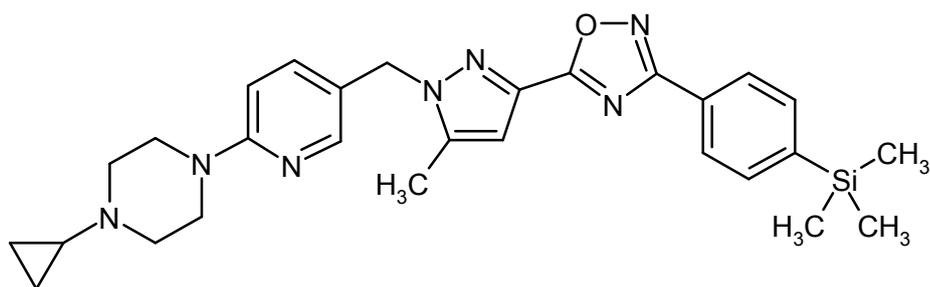
20 Una mezcla de 200 mg (0,472 mmol) del compuesto del ejemplo 87A y 813 mg (9,43 mmol) de piperazina se agitó a una temperatura de 150 °C bajo argón durante 16 h. Después de enfriar, se añadieron aproximadamente 50 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El producto se aisló por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 133 mg (59 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,17 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 2,99-2,95 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 0,32 (s, 9H).

30 CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,23 min, m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55**

1-Ciclopropil-4-{5-[(5-metil-3-{3-[4-(trimetilsilil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



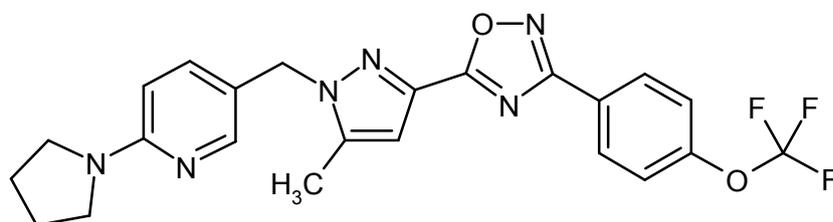
Se añadieron 121  $\mu$ l (2,11 mmol) de ácido acético glacial, 30 mg de tamices moleculares en polvo secados (3 Å y 255  $\mu$ l (1,27 mmol) de 1-etoxi-1-(trimetilsilil)oxiclopropano sucesivamente a una solución de 100 mg (0,211 mmol) del compuesto del Ejemplo 54 en 2 ml de metanol. Después de agitar a TA durante 10 min, se añadieron 40 mg (0,633 mmol) de cianoborohidruro sódico sólido y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, el sólido se separó primero por filtración con succión y se aclaró con metanol y todos los constituyentes volátiles se eliminaron del filtrado en un evaporador rotatorio. Se añadieron aproximadamente 50 ml de solución semisaturada de bicarbonato sódico al residuo obtenido y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El producto se aisló por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1  $\rightarrow$  1:3). Se obtuvieron 57 mg (53 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,17 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 2,71-2,68 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,66-1,61 (m, 1H), 0,49-0,43 (m, 4H), 0,30 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,08$  min,  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 56

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



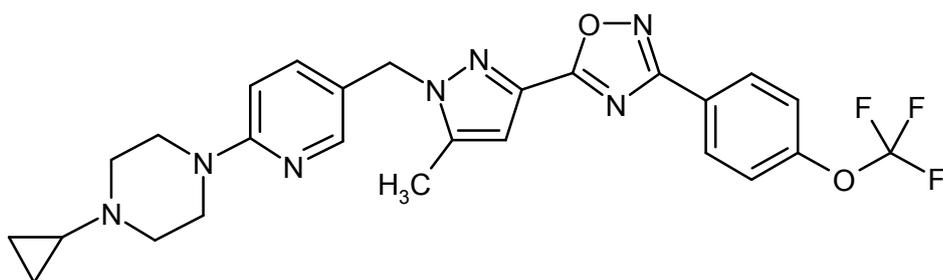
Una mezcla de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 79A y 2 ml (23,9 mmol) de pirrolidina se agitó a 160 °C en un horno de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 3 h. Se eliminó entonces el exceso de pirrolidina en un evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido de este modo se purificó por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 100:0  $\rightarrow$  2:1). Se obtuvieron 53 mg (24 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,45-3,40 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,00$  min,  $m/z = 471$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 57

1-Ciclopropil-4-{5-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 53, la base libre se preparó a partir de 457 mg (2,29 mmol) de diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina, y se calentó entonces a 150 °C junto con 100 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 79A durante 4 días. Después de enfriar hasta TA, la mezcla funda solidificada se disolvió en aproximadamente 4 ml de acetonitrilo y se separó en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El producto obtenido se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Se obtuvieron de este modo 42 mg (35 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

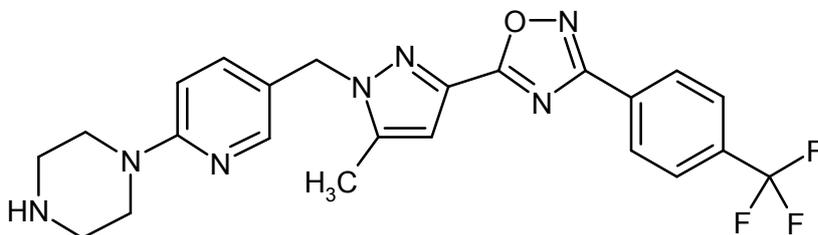
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,25 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 2,71-2,68 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,66-1,60 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 4H).

HPLC (procedimiento A): T<sub>R</sub> = 4,12 min.

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,03 min, m/z = 526 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 58

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



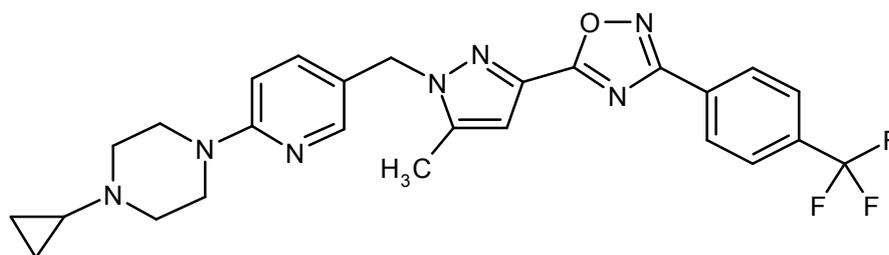
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 54, se obtuvieron a 149 mg (67 % del teórico) del compuesto del epígrafe partir de 200 mg (0,476 mmol) del compuesto del ejemplo 88A y 821 mg (9,53 mmol) de piperazina. El producto se aisló por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 20:1 → 5:1).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,33 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,53-3,49 (m, 4H), 2,99-2,96 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,09 min, m/z = 470 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 59

1-Ciclopropil-4-{5-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



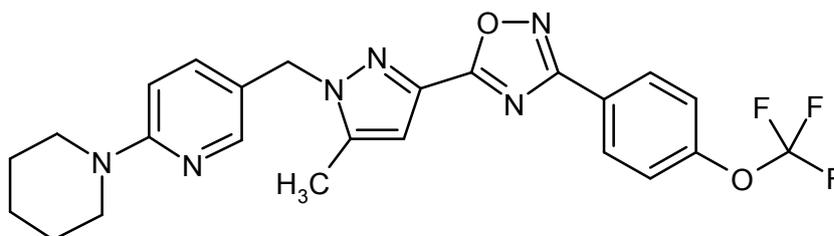
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 55, se obtuvieron 43 mg (39 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,213 mmol) del compuesto del ejemplo 58 y 257  $\mu$ l (1,28 mmol) de 1-etoxi-1-(trimetilsilil)oxiciclopropano.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,33 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 2,72-2,68 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H), 0,49-0,43 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,96$  min,  $m/z = 510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 60

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



10

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 154 mg (69 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 79A y 2,3 ml (22,9 mmol) de piperidina.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 6H).

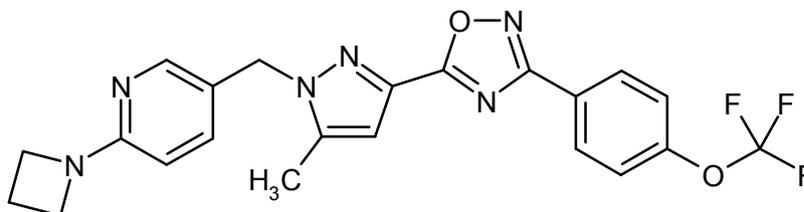
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,39$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 485$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,33$  min,  $m/z = 485$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 61

20 2-(Azetidín-1-il)-5-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridina



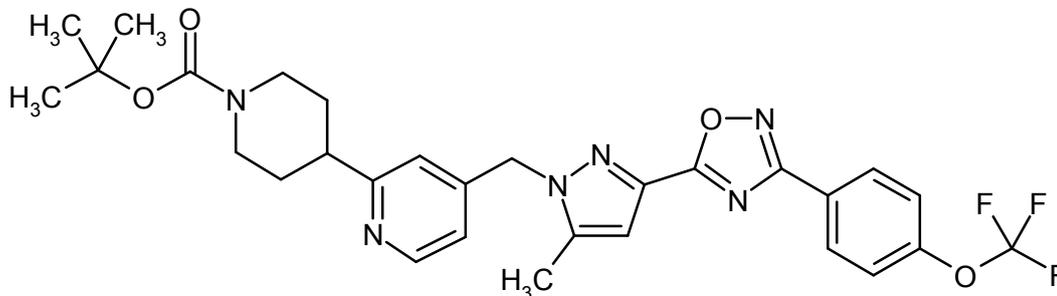
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 16, se hicieron reaccionar 200 mg (0,495 mmol) del compuesto del ejemplo 79A y 310  $\mu$ l (4,59 mmol) de azetidina dando 81 mg (39 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,41-7,29 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,03 (t, 4H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,00$  min,  $m/z = 457$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 62

4-{4-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5

Una solución de 301 mg (0,517 mmol) del compuesto del ejemplo 146A en 30 ml de metanol se sometió a hidrogenación en un aparato de hidrogenación de flujo a través [“Cubo H” de Thales Nano, Budapest, Hungría; condiciones: cartucho de Pd (10 % sobre carbón),  $10 \times 10^5$  Pa de  $H_2$ , 25 °C, caudal 1 ml/min]. Puesto que la reacción no se completó en el primer paso, la mezcla de reacción se hizo pasar una segunda vez sobre el cartucho. Después de evaporación del disolvente en un evaporador rotatorio, el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 165 mg (53 % del teórico, pureza de 97 %) del compuesto del epígrafe.

10

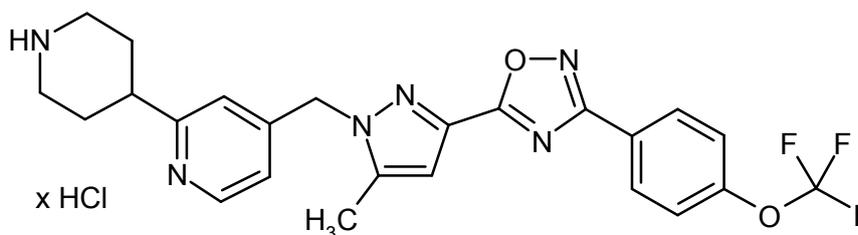
RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,87-6,83 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 4,28-4,17 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

15

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,34$  min,  $m/z = 585$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 63

Clorhidrato de 4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil]-2-(piperidin-4-il)piridina



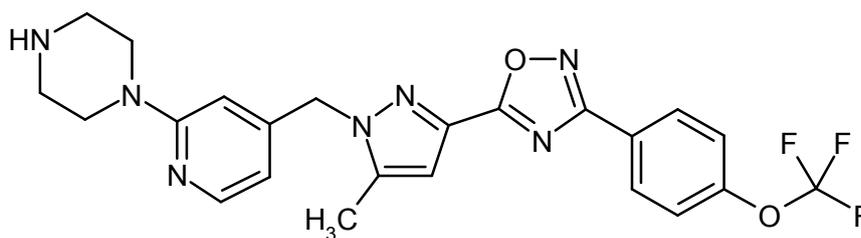
20 Se añadieron 641  $\mu$ l (2,57 mmol) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano a una solución de 150 mg (0,257 mmol) del compuesto del ejemplo 62 en 1 ml de dioxano. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 2 h, esta se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se trituró con aproximadamente 5 ml de pentano/dioxano (10:1). Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 143 mg (97 % del teórico, pureza de 91 %) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,96 (s, ancho, 1H), 8,70 (s, ancho, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,06$  min,  $m/z = 485$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 64

30 1-{4-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il]piperazina



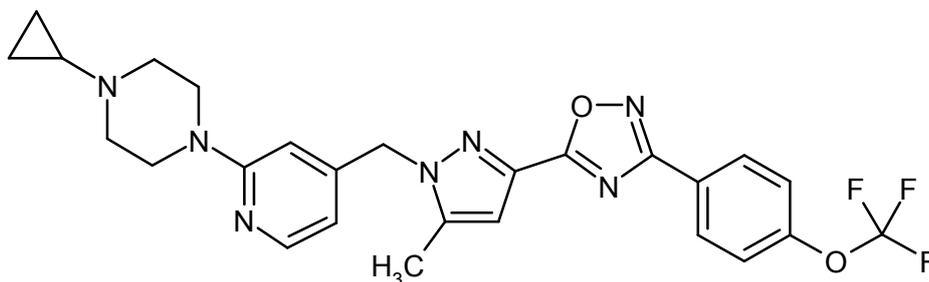
Se calentaron a 150 °C durante 16 horas 91,5 g (0,210 mol) del compuesto del ejemplo 81A y 362 g (4,20 mol) de piperazina sin adición de disolvente. Después de enfriar la mezcla fundida hasta TA, se añadieron 6 l de agua y 4 l de acetato de etilo y la mezcla se agitó intensamente. Después de que la fase orgánica se hubiera separado, esta se lavó sucesivamente en cada caso con aproximadamente 2,5 l de agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre aproximadamente 3 kg de gel de sílice (0,04-0,06 mm) (fase móvil: cloruro de metileno/metanol 9:1, 12 l → 8:2, 12 l → 7:3, 16 l → 6:1, 8 l). Las fracciones de producto se reunieron y concentraron en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 67,1 g (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 4H), 2,97-2,94 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,89$  min,  $m/z = 486$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 65

1-Ciclopropil-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



Se añadieron 66 ml (1,15 mmol) de ácido acético glacial, 13,9 g de tamices moleculares en polvo secados (3 Å) y 139 ml (0,692) de 1-etoxi-1-(trimetilsilil)oxiclopropano sucesivamente a una solución de 56,0 g (0,115 mol) del compuesto del ejemplo 64 en 1,13 l de metanol. Después de agitar a TA durante 10 min, se añadieron 21,7 g (0,346 mol) de cianoborohidruro sódico sólido. La mezcla se calentó entonces bajo reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, el material no disuelto se separó por filtración con succión y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se recogió en 1 l de acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con aproximadamente 750 ml de solución saturada de bicarbonato sódico cada vez y luego con aproximadamente 750 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El residuo (53 g) se recrystalizó en una mezcla en ebullición de 293 ml de etanol y 59 ml de agua. Cuando se completó la cristalización (después de aproximadamente 20 h a TA), la mezcla se filtró con succión. El sólido se lavó con 36 ml de etanol/agua (5:1) y luego se secó a alto vacío. Se obtuvieron 26,4 g del compuesto del epígrafe como primer lote de este modo. Se concentraron las aguas madres de la cristalización en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron otros 20,3 g del producto en forma de la sal formiato por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Para liberar la base, se lavó sucesivamente una suspensión de este formiato en 1 l de acetato de etilo con aproximadamente 200 ml de cada uno de solución saturada de bicarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El residuo (13 g) se recrystalizó en una mezcla en ebullición de 80 ml de etanol y 16 ml de agua. Cuando se completó la cristalización (después de aproximadamente 4 h a TA), la mezcla se filtró con succión y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron de este modo otros 11,2 g del compuesto del epígrafe (rendimiento total 37,6 g, 62 % del teórico).

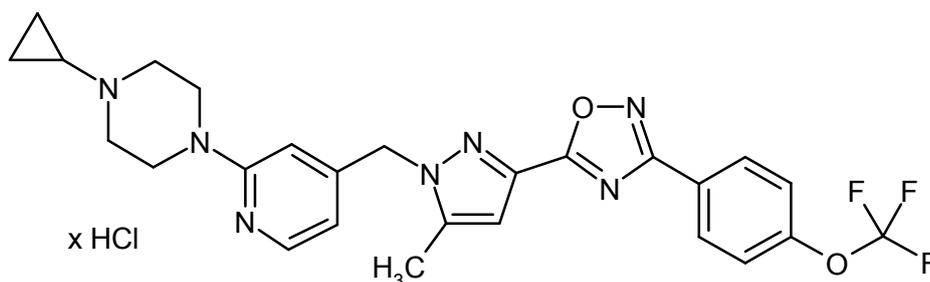
Punto de fusión: 140 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,26 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,47 (dd, 4H), 2,69 (dd, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H), 0,48-0,42 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,91$  min,  $m/z = 526$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Ejemplo 66

Clorhidrato de 1-ciclopropil-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



10 Se añadieron 690  $\mu\text{l}$  de ácido clorhídrico 1 M a una solución de 362 mg (0,690 mmol) del compuesto del ejemplo 65 en 50 ml de THF a TA y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró entonces totalmente hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se recristalizó en una mezcla en ebullición de 11,5 ml de isopropanol y 5 ml de etanol. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 330 mg (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe, estando presente este como solvato con un equivalente de isopropanol en el cristal.

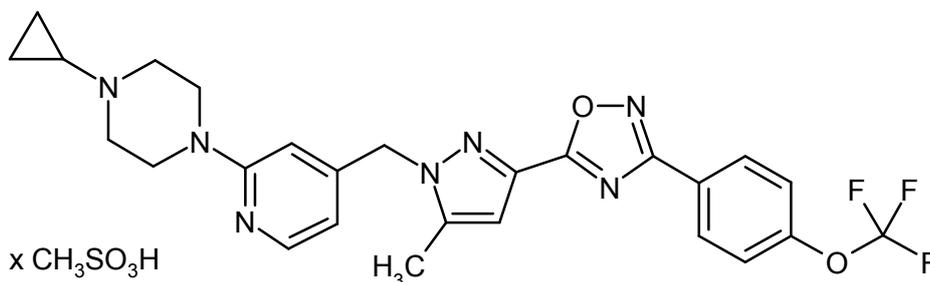
15 Punto de fusión: 206-210 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 10,40 (ancho, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,77 (sept, 1H), 3,60-3,53 (ancho, 2H), 3,30-3,20 (ancho, 4H), 2,90 (ancho, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,12-1,08 (ancho, 2H), 1,03 (d, 6H), 0,84-0,79 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,97$  min,  $m/z = 526$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 20 Ejemplo 67

Metanosulfonato de 1-ciclopropil-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina

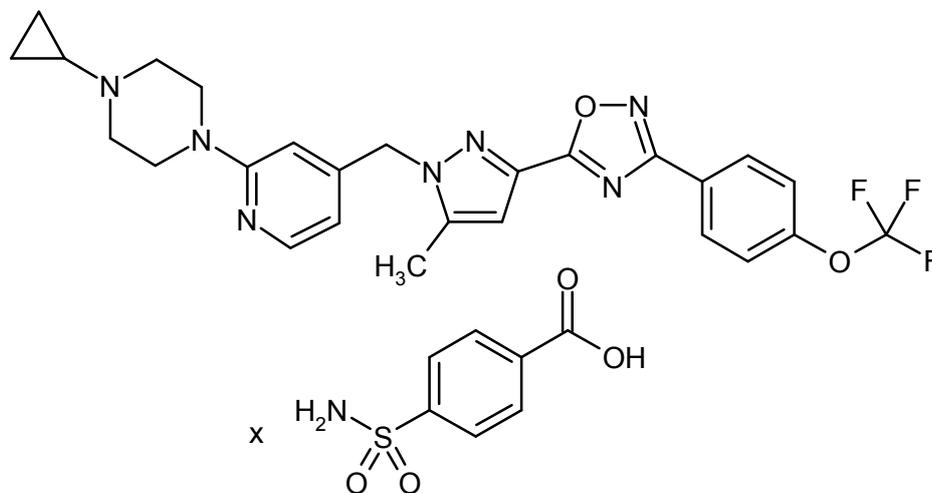


25 Se añadieron 91,5 mg (0,952 mmol) de ácido metanosulfónico a una solución de 500 mg (0,952 mmol) del compuesto del ejemplo 65 en 30 ml de THF a TA y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Esta se concentró entonces totalmente hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Después de haber secado el residuo a alto vacío, se obtuvieron 500 mg (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 9,12 (ancho, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,44-4,36 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,96 (ancho, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,00-0,97 (ancho, 2H), 0,89-0,82 (m, 2H).

### Ejemplo 68

4-Sulfamoilbenzoato de 1-ciclopropil-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina

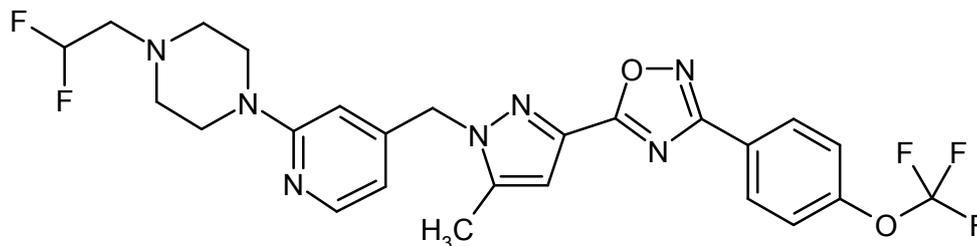


5 Se añadieron 206 mg (0,994 mmol) de ácido 4-sulfamoilbenzoico a una solución de 522 mg (0,994 mmol) del compuesto del ejemplo 65 en 20 ml de THF a TA y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró entonces totalmente hasta sequedad en un evaporador rotatorio. Después de haber secado el residuo a alto vacío, se obtuvieron 632 mg (88 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 13,37 (ancho, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,53 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,67-1,61 (m, 1H), 0,47-0,41 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H).

### Ejemplo 69

1-(2,2-Difluoroetil)-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



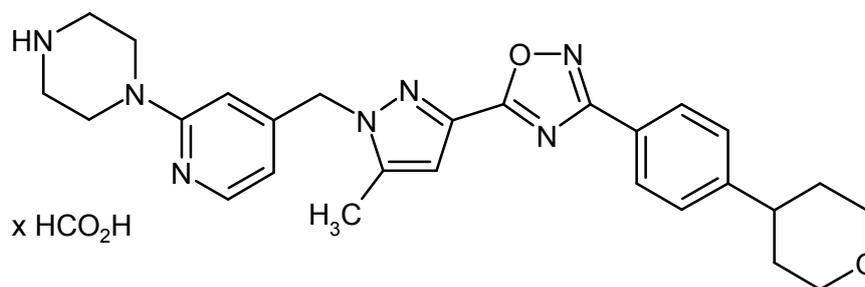
15 Se agitaron 65 mg (0,149 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 166 mg (0,746 mmol) del compuesto del ejemplo 104A junto con 260  $\mu\text{l}$  (1,49 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 160  $^\circ\text{C}$  en un horno de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con aproximadamente 3 ml de metanol y la mezcla de reacción se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió de nuevo en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Se obtuvieron 65 mg (78 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,90 (tt, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,50 (dd, 4H), 2,77 (dt, 2H), 2,66 (dd, 4H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,19$  min,  $m/z = 550$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 70

Formiato de 1-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



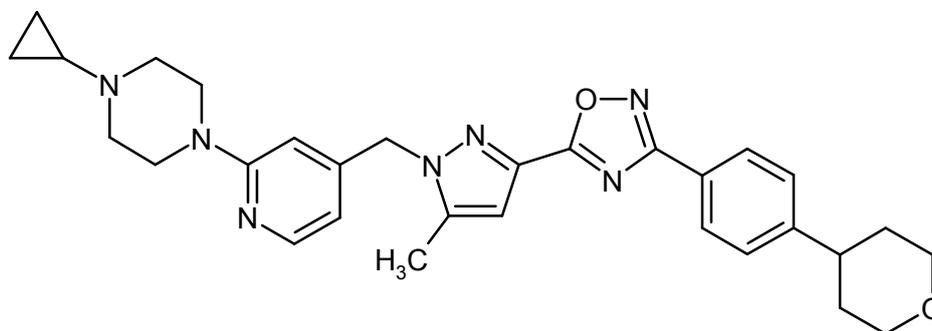
Una mezcla de 220 mg (0,505 mmol) del compuesto del ejemplo 140A y 869 mg (10,1 mmol) de piperazina se agitó a 160 °C durante 16 h sin adición de disolvente. Después de que la mezcla fundida se hubiera enfriado hasta TA, se añadieron aproximadamente 50 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 178 mg (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,33 (s, 1H), 8,15 (2d, 2H+1H), 7,35 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 4H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,83$  min,  $m/z = 486$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 71

1-Ciclopropil-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



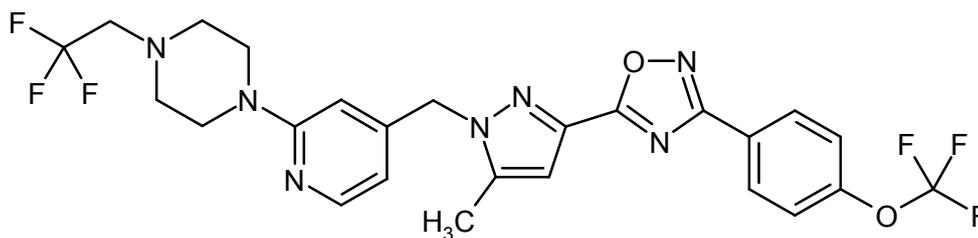
Se añadieron sucesivamente 206  $\mu\text{l}$  (3,60 mmol) de ácido acético glacial, 51 mg de tamices moleculares en polvo secados (3 Å) y 435  $\mu\text{l}$  (2,17 mmol) de 1-etoxi-1-(trimetilsilil)oxiclopropano a una solución de 175 mg (0,360 mmol) del compuesto del ejemplo 70 en 5 ml de metanol. Después de agitar a TA durante 10 min, se añadieron 68 mg (1,08 mmol) de cianoborohidruro sódico sólido. La mezcla se calentó entonces bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, el material no disuelto se separó por filtración con succión y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El producto se aisló del residuo por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 30:1). Mediante trituración con pentano, se convirtió el aceite viscoso obtenido en un sólido que se agitó con acetonitrilo/metanol (10:1). Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 30 mg (15 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,15 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 4H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 1H), 0,49-0,42 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,83$  min,  $m/z = 526$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 72

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



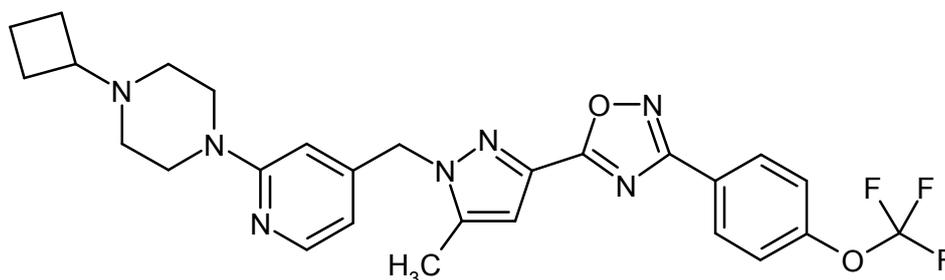
5 Se agitaron 100 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 277 mg (1,15 mmol) del compuesto del ejemplo 138A junto con 400  $\mu$ l (2,30 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 160 °C en un horno de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con aproximadamente 3 ml de metanol y la mezcla de reacción se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió de nuevo en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Se obtuvieron 64 mg (49 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /ppm): 8,24 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,51 (dd, 4H), 3,00 (cuadruplete, 2H), 2,73 (dd, 4H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 1,31 min, m/z = 568 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 73

15 1-Ciclobutil-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



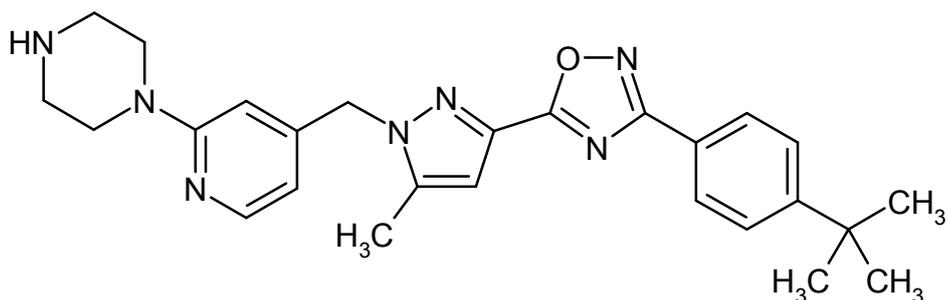
20 Se disolvieron 200 mg (0,412 mmol) del compuesto del ejemplo 64 y 37  $\mu$ l (0,494 mmol) de ciclobutanona en 5 ml de etanol anhidro y la solución se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron entonces 47 mg (1,24 mmol) de borohidruro sódico sólido gota a gota. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 16 h, se añadieron 25 ml de agua y la mezcla se extrajo dos veces con aproximadamente 20 ml de cloruro de metileno cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). El producto obtenido se disolvió de nuevo en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Se obtuvieron 74 mg (31 % del teórico, pureza de aproximadamente 95 %) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,50 (dd, 4H), 2,73 (quint, 1H), 2,39 (dd, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).

30 CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,93 min, m/z = 540 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 74

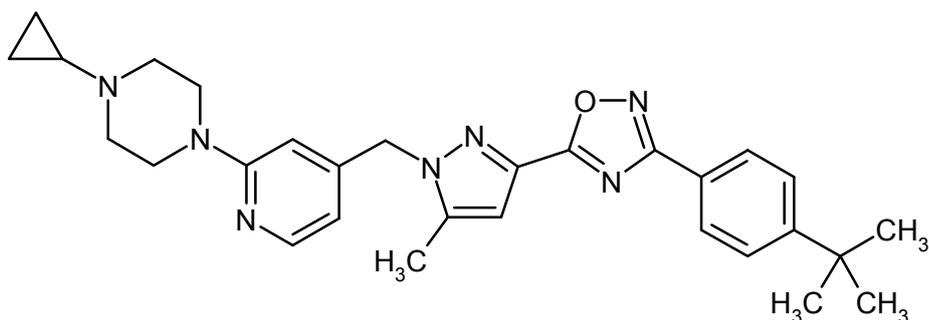
1-[4-({3-[3-(4-*terc*-Butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il]piperazina



- 5 Una solución de 400 mg (0,981 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A y 1,69 g (10,6 mmol) de piperazina en 12 ml de etanol se controló automáticamente a 140 °C en un aparato de microondas (Biotage Initiator 2,5) y luego se calentó manualmente hasta 190 °C en el curso de 3 min. Después de 1 h a 190 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA. Se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración y evaporación, se obtuvo un producto bruto, que se purificó por MPLC (aproximadamente 30 g de gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 10:1). Se obtuvieron 339 mg (76 % del teórico) del compuesto del epígrafe.
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,12 (2d, 2H+1H), 7,51 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,50-3,47 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).
- CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,96$  min,  $m/z = 458$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 75

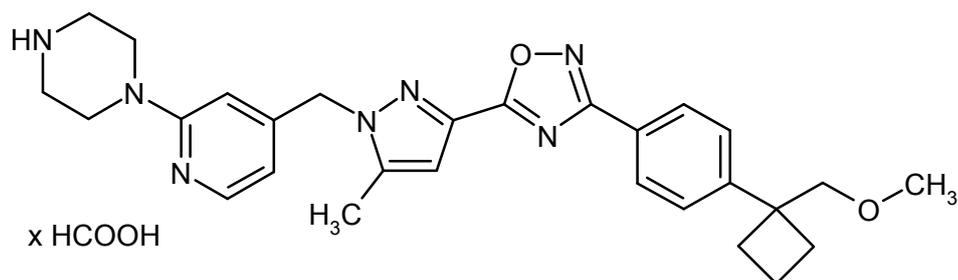
1-[4-({3-[3-(4-*tert*-Butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]metil)piridin-2-il]-4-ciclopropilpiperazina



- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 55, se hicieron reaccionar 135 mg (0,295 mmol) del compuesto del ejemplo 74 dando 60 mg (40 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe.
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,13 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 4H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,48-0,43 (m, 4H).
- CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,04$  min,  $m/z = 498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 76

Formiato de 1-(4-{{3-[3-{4-[1-(metoximetil)ciclobutil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]metil}piridin-2-il}piperazina



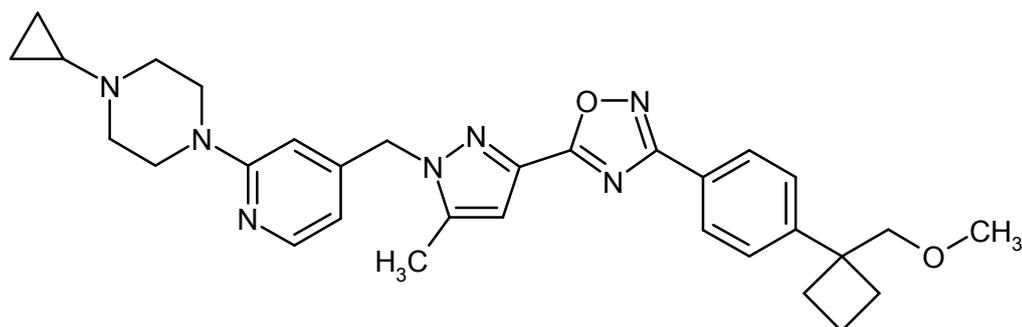
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 74, se hicieron reaccionar 766 mg (8,89 mmol) de piperazina y 200 mg (0,444 mmol) del compuesto del ejemplo 142A dando 198 mg (82 % del teórico) del compuesto del epígrafe. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,71-3,69 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,42-2,29 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,86$  min,  $m/z = 500$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 77

- 10 1-Ciclopropil-4-(4-{{3-(3-{4-[1-(metoximetil)ciclobutil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil}piridin-2-il)piperazina



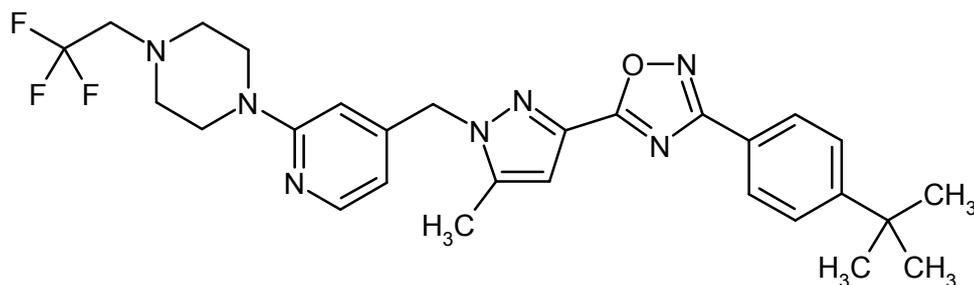
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 55, se hicieron reaccionar 100 mg (0,183 mmol) del compuesto del ejemplo 76 dando 65 mg (65 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,13 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 0,49-0,43 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,15$  min,  $m/z = 540$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 78

- 20 1-[4-({3-[3-(4-*tert*-Butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil}piridin-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina



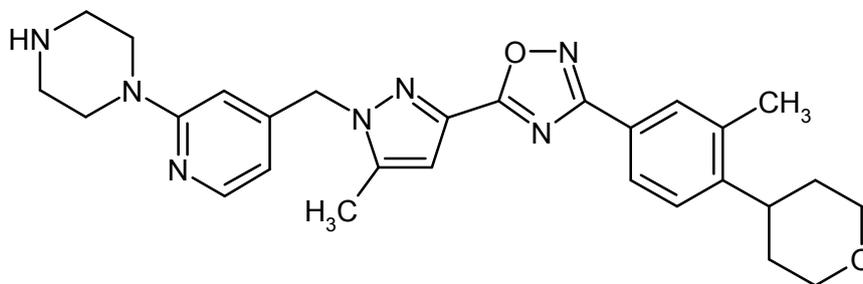
Se añadieron primero 76  $\mu$ l (0,546 mmol) de trietilamina y 74  $\mu$ l (0,437 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico a una solución de 32  $\mu$ l (0,437 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanol en 2 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, se añadió una solución de 100 mg (0,219 mmol) del compuesto del Ejemplo 74 en 1 ml de cloruro de metileno. Se continuó agitando a TA. Después de 15 h, se añadieron aproximadamente 20 ml de agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el producto se aisló por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron 34 mg (28 % del teórico, pureza de aproximadamente 98 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,13 (2d, 2H+1H), 7,52 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,00 (cuadruplete, 2H), 2,76-2,73 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento Q, IEPpos):  $T_R = 2,70$  min,  $m/z = 540$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 79

1-{4-[(5-Metil-3-{3-[3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



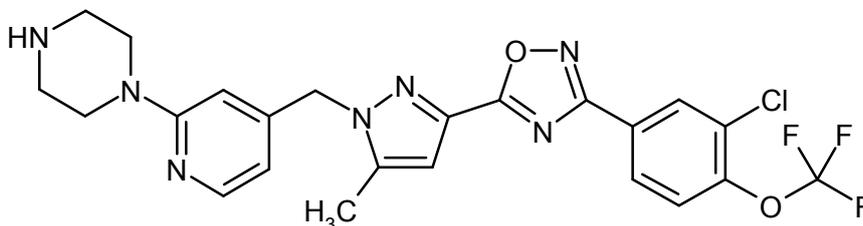
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 54, se obtuvieron 160 mg (95 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe a partir de 145 mg (0,322 mmol) del compuesto del Ejemplo 143A y 555 mg (6,45 mmol) de piperazina. En este caso el producto bruto se purificó no por medio de HPLC preparativa sino por trituración con pentano.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 4H), 3,64 (dd, 4H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,72$  min,  $m/z = 500$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 80

1-{4-[(3-{3-[3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



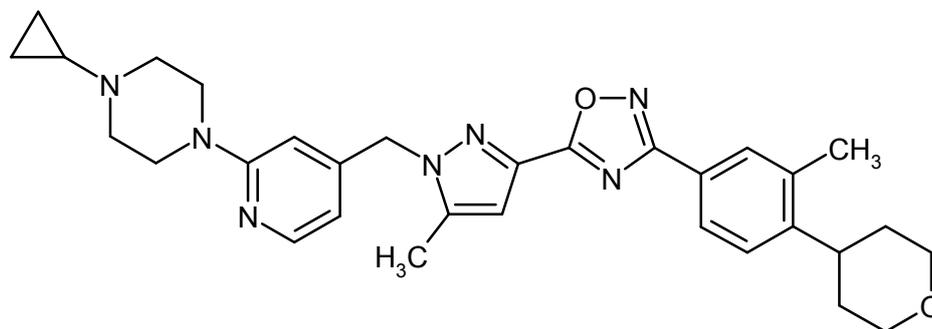
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 16, se hicieron reaccionar 340 mg (0,723 mmol) del compuesto del ejemplo 144A y 1,24 g (14,5 mmol) de piperazina dando 114 mg (30 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,04 (d, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,10 (s, ancho, 1H), 3,35-3,25 (t, 4H), 2,80-2,70 (t, 4H), 2,32 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,27$  min,  $m/z = 520/522$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 81

1-Ciclopropil-4-{4-[(5-metil-3-{3-[3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]piridin-2-il}piperazina



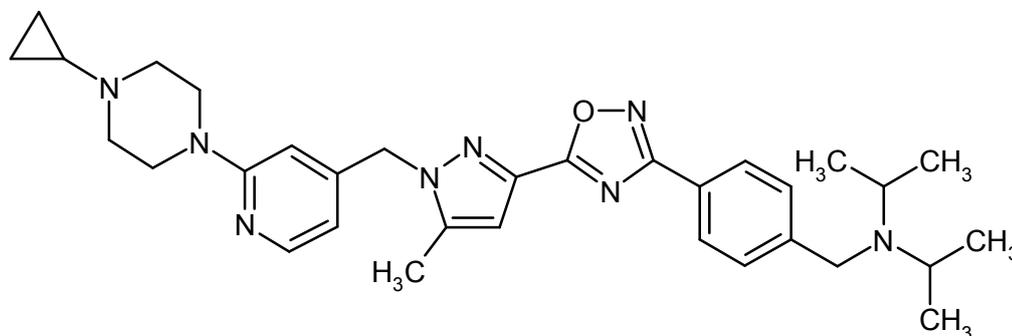
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 71, se obtuvieron 23 mg (13 % del teórico, pureza de 93 %) del compuesto del epígrafe a partir de 150 mg (0,30 mmol) del compuesto del Ejemplo 79 y 362  $\mu$ l (1,80 mmol) de 1-etoxi-1-(trimetilsilil)oxociclopropano. La purificación del producto bruto se llevó a cabo por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 4H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H), 0,50-0,42 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,93$  min,  $m/z = 540$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 82

15 *N*-{4-[5-(1-[[2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-4-il]metil]-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-*N*-isopropilpropan-2-amina



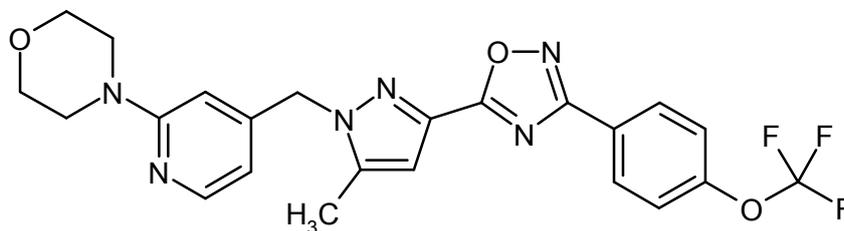
20 Se introdujeron inicialmente 365 mg (1,00 mmol, pureza de 93 %) del compuesto del ejemplo 132A con 277 mg (1,10 mmol) del compuesto del ejemplo 135A en 10 ml de THF. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 146 mg (1,30 mmol) de terc-butilato potásico y la mezcla se agitó primero a TA durante 1 h y luego bajo reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó una vez con agua y la fase acuosa se extrajo once con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones de producto reunidas se concentraron hasta un volumen residual de agua, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó finalmente a vacío. Se obtuvieron 259 mg (47 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,13-8,10 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,36-6,30 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,45 (s, ancho, 4H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,69 (s, ancho, 4H), 3,30 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,05 (d, 12H), 0,50-0,45 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,19$  min,  $m/z = 555$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 83**

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



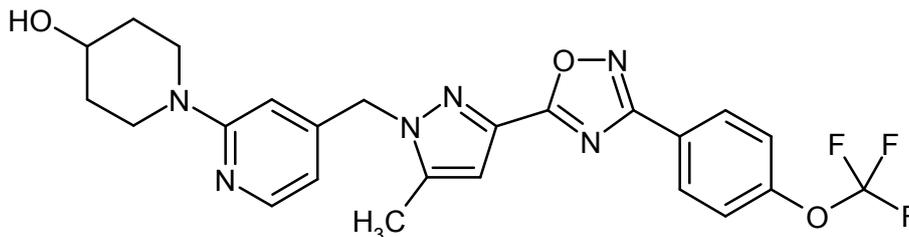
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 156 mg (69 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 2,1 ml (23,9 mmol) de morfolina. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,26 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,78 (dd, 4H), 3,46 (dd, 4H), 2,30 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,25$  min,  $m/z = 587$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**10 Ejemplo 84**

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



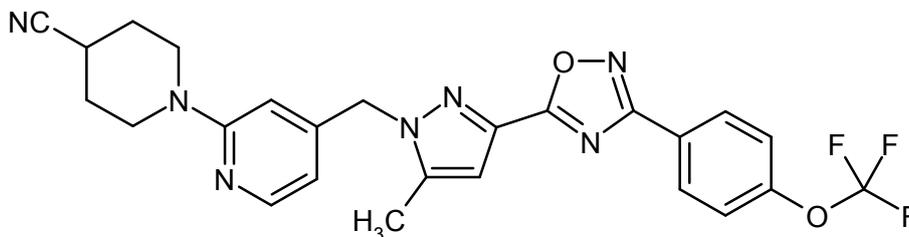
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 33 mg (14 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 464 mg (4,59 mmol) de 4-hidroxipiperidina. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,25$  min,  $m/z = 501$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**20 Ejemplo 85**

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



25 Una mezcla de 120 mg (0,275 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 606 mg (5,51 mmol) de 4-cianopiperidina se agitó a 160 °C en un horno de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 3 h. Se añadieron entonces aproximadamente 4 ml de metanol y la mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente en un

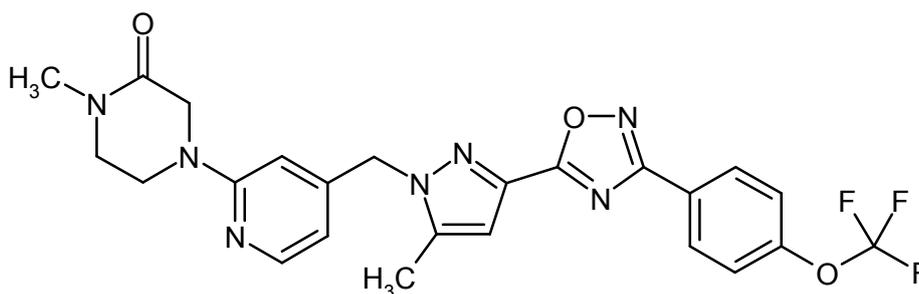
evaporador rotatorio. El residuo se trituró con aproximadamente 5 ml de ciclohexano/acetato de etilo (20:1). Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 103 mg (73 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,28$  min,  $m/z = 510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 86

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



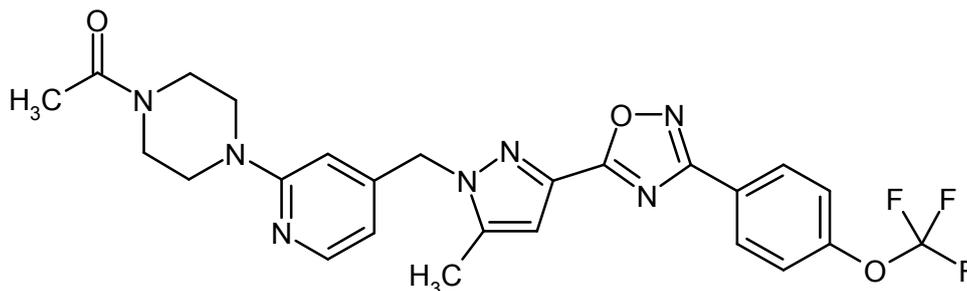
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 154 mg (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 524 mg (4,59 mmol) de 1-metilpiperazin-2-ona [H. R. Buerki y col., *Eur. J. Med. Chem.* 1978 (13), 479-485]. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,43 (dd, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,24$  min,  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 87

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



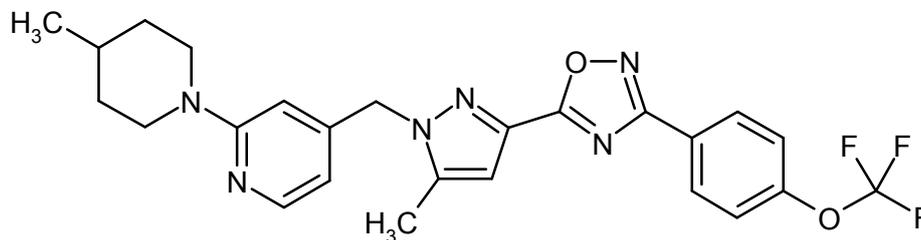
Se añadieron 128  $\mu\text{l}$  (0,927 mmol) de trietilamina y 44  $\mu\text{l}$  (0,618 mmol) de cloruro de acetilo a una solución de 300 mg (0,618 mmol) del compuesto del ejemplo 64 en 50 ml de cloruro de metileno anhidro a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 16 h. Se añadieron entonces 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de extracción por agitación, la fase orgánica que se había separado se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). El producto obtenido se agitó con 3 ml de etanol. Después de filtración y secado a alto vacío, se obtuvieron 234 mg (72 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 4H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento Q, IEPpos):  $T_R = 2,14$  min,  $m/z = 528$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 88**

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



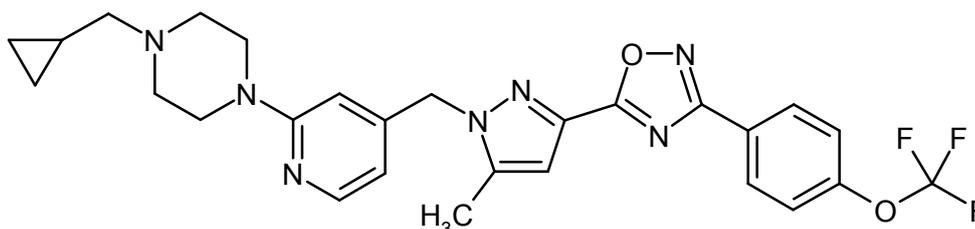
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 136 mg (59 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 2,8 ml (23,9 mmol) de 4-metilpiperidina. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,22-4,15 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 2H), 0,95 (d, 3H).

- 10 CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,27$  min,  $m/z = 499$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 89**

1-(Ciclopropilmetil)-4-{4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



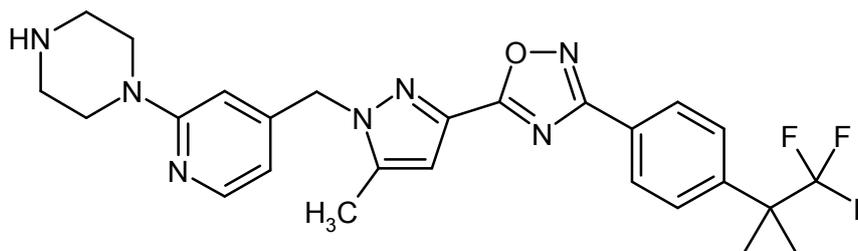
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 73, se obtuvieron 52 mg (23 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,412 mmol) del compuesto del ejemplo 64 y 37  $\mu\text{l}$  (0,494 mmol) de ciclopropanocarbaldéido.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,52 (dd, 4H), 2,60 (dd, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (d, 2H), 0,93-0,83 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 2H), 0,13-0,10 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,99$  min,  $m/z = 540$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 90**

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



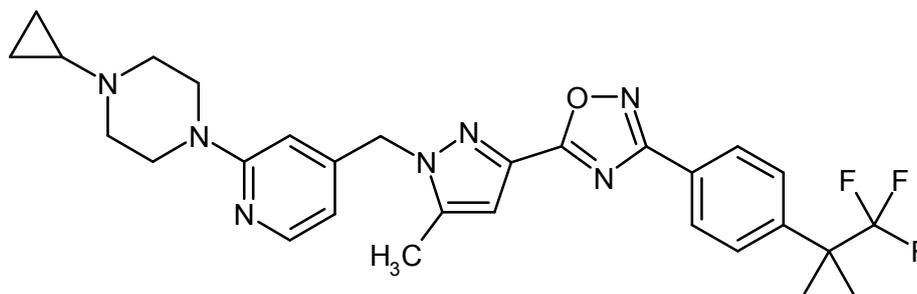
- 25 Una mezcla de 175 mg (0,381 mmol) del compuesto del ejemplo 145A y 656 mg (7,61 mmol) de piperazina se

agitó a una temperatura de baño de 150 °C bajo argón durante la noche. Después de enfriar hasta TA, se añadieron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases reunidas de acetato de etilo se concentraron y el residuo se secó a vacío obteniendo de este modo 195 mg (98 % del teórico, pureza de 97 %) del compuesto del epígrafe.

5 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,10$  min,  $m/z = 510$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 91

1-Ciclopropil-4-(4-{[5-metil-3-(3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridin-2-il)piperazina



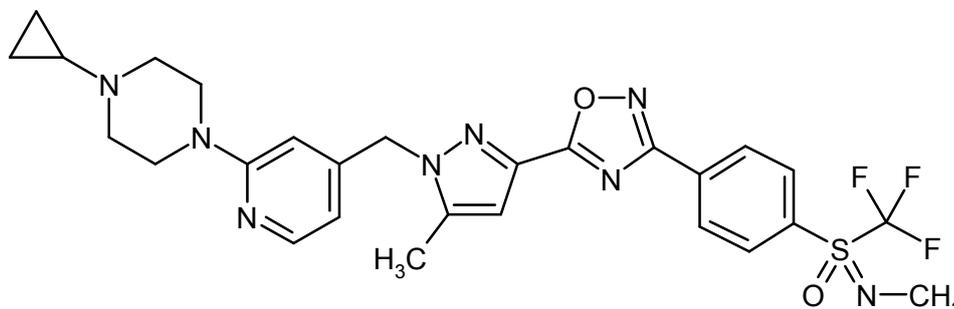
10 Se introdujeron 195 mg (0,371 mmol, pureza de 97 %) del compuesto del ejemplo 90 inicialmente en una mezcla de 55 ml de metanol y 213  $\mu$ l (3,71 mmol) de ácido acético a TA bajo argón y 50 mg de tamices moleculares (3 Å) y se añadieron 448  $\mu$ l (2,23 mmol) de [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano. Después de agitar a TA durante 10 min, se añadieron 70 mg (1,11 mmol) de cianoborohidruro sódico y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta TA, el sólido presente se separó por filtración y se aclaró una vez con metanol y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones de producto reunidas se concentraron hasta un volumen residual de fase acuosa. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se recrystalizó en éter dietílico. Después de secar a vacío, se obtuvieron 86 mg (42 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,18 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,09 (s, 2H), 0,50-0,40 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,17$  min,  $m/z = 550$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 92

25 1-Ciclopropil-4-(4-{[5-metil-3-(3-{4-[N-metil-S-(trifluorometil)sulfonimidoil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridin-2-il)piperazina



30 Se introdujeron inicialmente 80 mg (0,215 mmol) del compuesto del ejemplo 130A con 54 mg (0,215 mmol) del compuesto del ejemplo 135A en 1 ml de THF. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 31 mg (0,280 mmol) de terc-butolato potásico y la mezcla se agitó, primero a TA durante 1 h y luego bajo reflujo durante 24 h. A continuación se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento O) dos veces. Las fracciones de producto reunidas se concentraron hasta un volumen residual de agua y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El sólido formado se separó por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó a

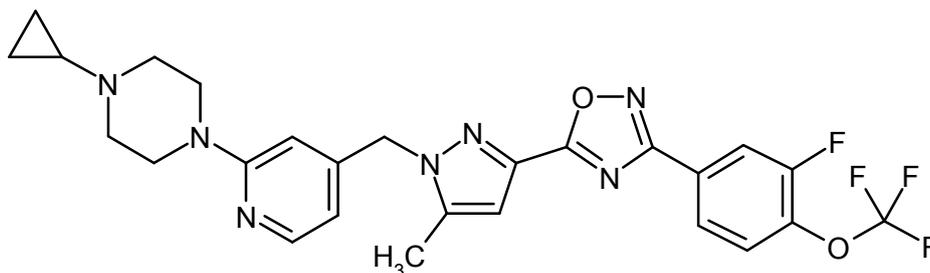
vacío. Se obtuvieron de este modo 28 mg (22 % del teórico) del compuesto del epígrafe Se obtuvieron.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,44 (s, ancho, 2H), 8,30-8,00 (m, 3H), 6,86 (s, ancho, 1H), 6,34 (s, ancho, 2H), 5,36 (s, ancho, 2H), 3,50 (s, ancho, 4H), 3,12 (s, ancho, 3H), 2,70 (s, ancho, 4H), 2,30 (s, ancho, 3H), 1,60 (s, ancho, 1H), 0,50 (s, ancho, 4H).

5 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,97$  min,  $m/z = 587$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 93

1-Ciclopropil-4-{4-[(3-{3-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}piperazina



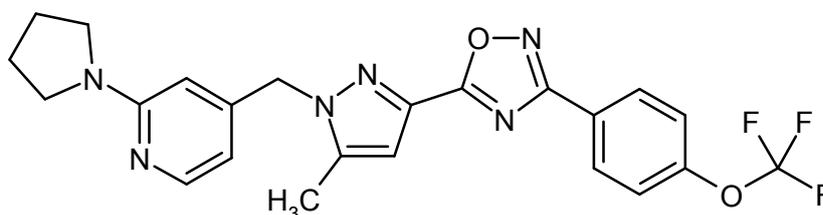
10 Se añadieron 146 mg (1,30 mmol) de terc-butolato potásico a una mezcla de 357 mg (1,0 mmol, pureza de 92 %) del compuesto del ejemplo 131A y 277 mg (1,10 mmol) del compuesto del ejemplo 135A en 10 ml de THF y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó una vez con agua. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O).  
15 Las fracciones de producto reunidas se concentraron hasta un volumen residual de fase acuosa, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después de haber secado el residuo a vacío, se obtuvieron 269 mg (49 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,11 (d, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,46-7,41 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,49-3,44 (m, 4H), 2,71-2,66 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 0,50-0,40 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,97$  min,  $m/z = 544$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 94

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



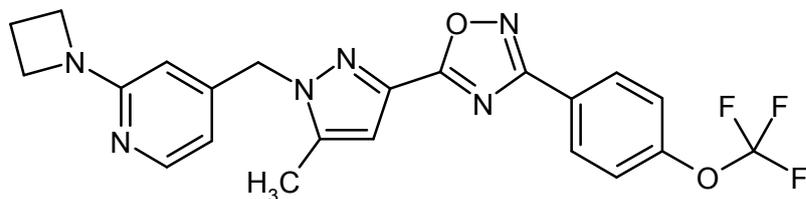
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 63 mg (28 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 770  $\mu\text{l}$  (9,18 mmol) de pirrolidina. Para el tratamiento, cuando la reacción había terminado, la mezcla de reacción se concentró primero hasta sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó entonces con acetonitrilo. El sólido así obtenido se  
30 separó por filtración. El producto se aisló del filtrado por HPLC preparativa (procedimiento N).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,26 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,99-1,97 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,99$  min,  $m/z = 471$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 95

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



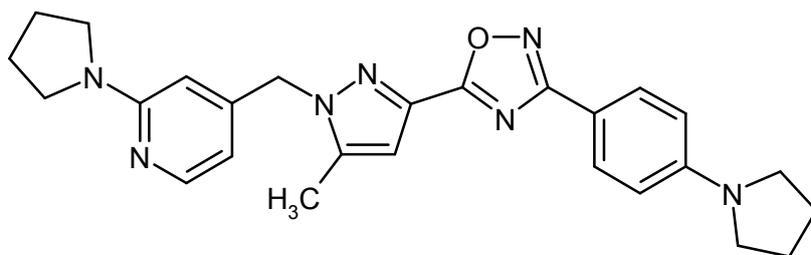
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 16, se hicieron reaccionar 150 mg (0,344 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 232  $\mu$ l (3,44 mmol) de azetidina dando 66 mg (42 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 4H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,96$  min,  $m/z = 457$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 96

10 4-[(5-Metil-3-{3-[4-(pirrolidin-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]-2-(pirrolidin-1-il)piridina



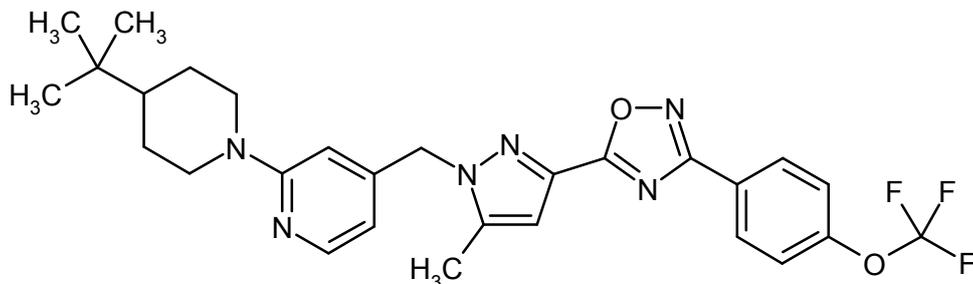
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 89 mg (40 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 200 mg (0,459 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 770  $\mu$ l (9,18 mmol) de pirrolidina. Para el tratamiento, cuando la reacción había terminado, la mezcla de reacción se concentró primero hasta sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó entonces con acetonitrilo. El producto se dejó entonces en forma no disuelta y se separó y se secó a alto vacío.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,27 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 4H), 1,99-1,95 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,99$  min,  $m/z = 456$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 20 Ejemplo 97

2-(4-*terc*-Butilpiperidin-1-il)-4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]piridina



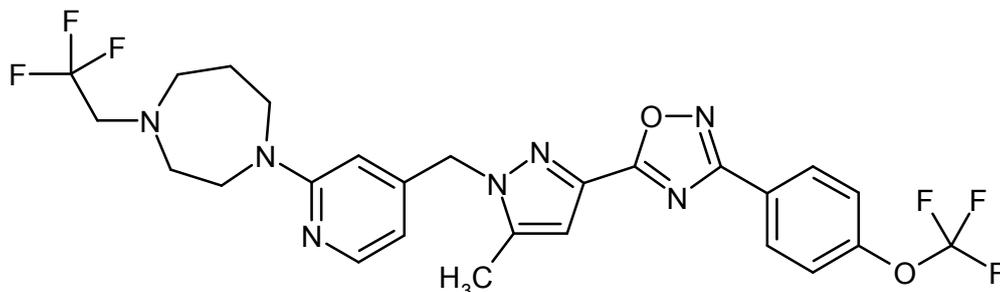
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 56, se obtuvieron 99 mg (65 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe a partir de 120 mg (0,275 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 778 mg (5,51 mmol) de 4-*terc*-butilpiperidina. El producto se aisló por medio de HPLC preparativa (procedimiento N) y finalmente se agitó con pentano/éter dietílico (20:1).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,31-1,14 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,33$  min,  $m/z = 541$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Ejemplo 98

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



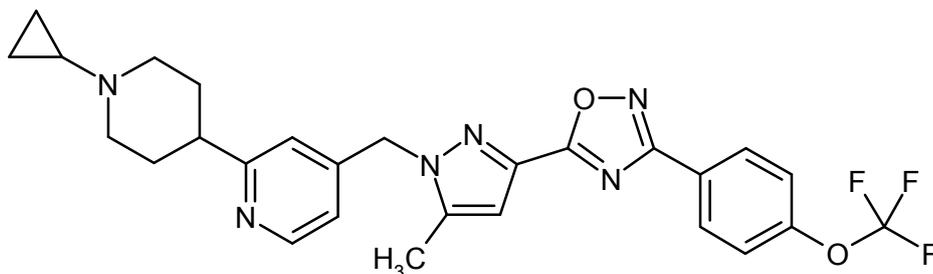
10 Se calentaron a  $160\text{ }^\circ\text{C}$  100 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 209 mg (1,15 mmol) de 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-diazepan en un horno de microondas durante 3 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (procedimiento P). Las fracciones de producto reunidas se concentraron en un evaporador rotatorio. Después de haber secado el residuo a vacío, se obtuvieron 92 mg (65 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,20 (d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,26$  min,  $m/z = 581$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 99

2-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



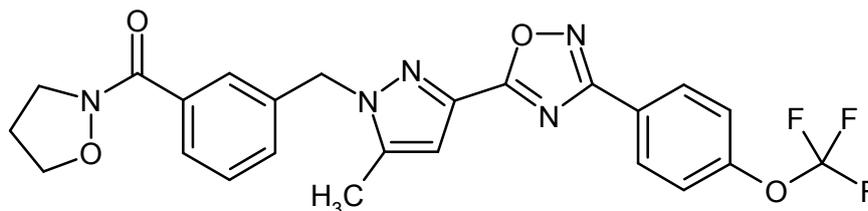
20 Se disolvieron 130 mg (0,250 mmol) del compuesto del ejemplo 63 en aproximadamente 10 ml de metanol y se convirtieron en la base libre por filtración a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de que el disolvente se hubo evaporado, el residuo se recogió de nuevo en 3,5 ml de metanol, y se añadieron 143  $\mu\text{l}$  (2,49 mmol) de ácido acético glacial, 301  $\mu\text{l}$  (1,50 mmol) de 1-etoxi-1-(trimetilsililoxi)ciclopropano y 40 mg de tamices moleculares en polvo secados (3 Å). Después de agitar a TA durante 10 min, se añadieron 47 mg (0,749 mmol) de cianoborohidruro sódico sólido. La mezcla de reacción se calentó entonces bajo reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se diluyó con aproximadamente 10 ml de cloruro de metileno y el material no disuelto se separó por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió entonces de nuevo en aproximadamente 4 ml de metanol. Se llevó a cabo una purificación previa del producto por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente. El residuo obtenido se despojó del ácido fórmico que se originó de la HPLC preparativa por filtración a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Se llevó a cabo una purificación fina final por medio de cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1  $\rightarrow$  1:1). Se obtuvieron de este modo 74 mg (54 % del teórico, pureza de 96 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,48 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 0,48-0,39 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,97$  min,  $m/z = 525$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Ejemplo 100

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



10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 68 mg (60 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 49 mg (0,450 mmol) de clorhidrato de 1,2-oxazolidina. A diferencia de las instrucciones citadas, se empleó un equivalente adicional de *N,N*-diisopropiletilamina como base aquí. Se omitió aquí la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,33 (quint, 2H), 2,29 (s, 3H).

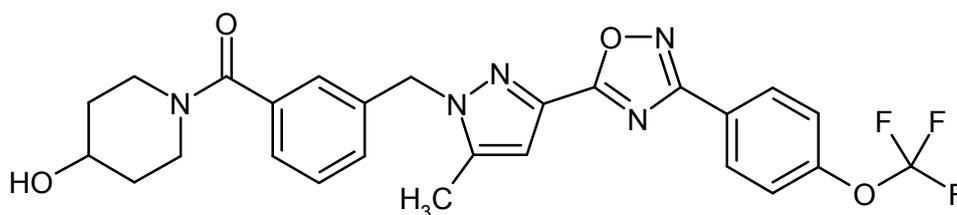
15 HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,58$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 500$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 517  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,39$  min,  $m/z = 500$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 101

20 (4-Hidroxipiperidin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}metanona



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 117 mg (98 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 46 mg (0,450 mmol) de 4-hidroxipiperidina. Se omitió aquí la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (2d, 2H+1H), 7,20 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,15 (ancho, 1H), 3,95 (ancho, 1H), 3,59 (ancho, 1H), 3,37 (ancho, 1H), 3,14 (ancho, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,95 (ancho, 1H), 1,79 (ancho, 1H), 1,59 (ancho, 2H), 1,45 (ancho, 1H).

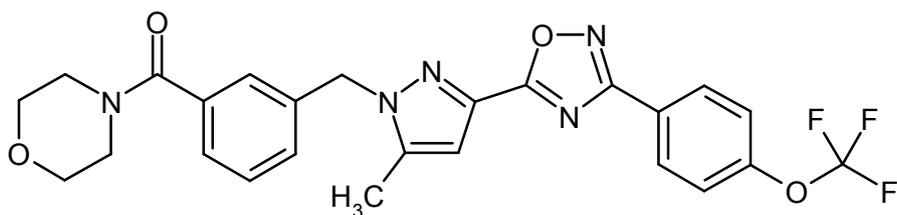
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,41$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 528$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 545  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

30 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,12$  min,  $m/z = 528$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 102

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



- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 76 mg (66 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 40  $\mu$ l (0,450 mmol) de morfolina. La purificación por HPLC preparativa y la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato se omitieron en este caso; el producto precipitó al añadir agua a la mezcla de reacción y se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,24 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (2d, 2H+1H), 7,21 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,74 (ancho, 4H), 3,60 (ancho, 2H), 3,39 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H).

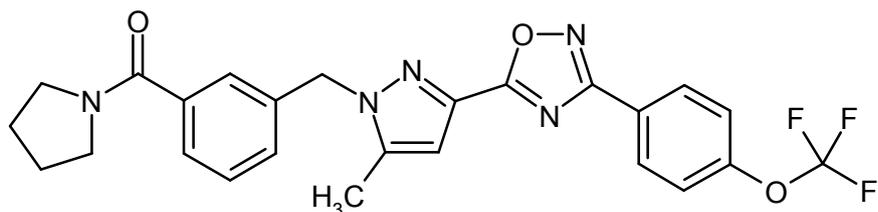
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,54$  min.

- 10 EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 531  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,19$  min,  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 103

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



- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 72 mg (64 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 38  $\mu$ l (0,450 mmol) de pirrolidina. Se omitió aquí la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (quint, 2H), 1,85 (quint, 2H).

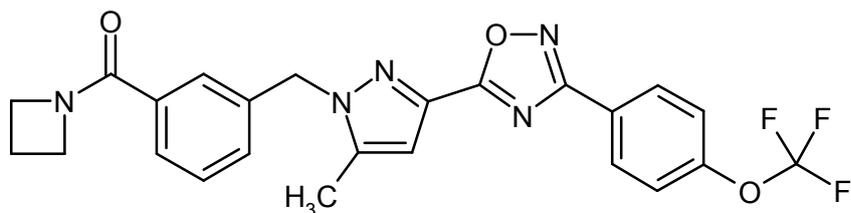
- 20 HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,68$  min.

EM (IEPpos):  $m/z = 498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 995  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,43$  min,  $m/z = 498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 104

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



- 25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 84 mg (78 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 79  $\mu$ l (0,450 mmol) de azetidina. Se omitió aquí la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,24-4,18 (m, 4H), 2,32 (quint, 2H), 2,29 (s, 3H).

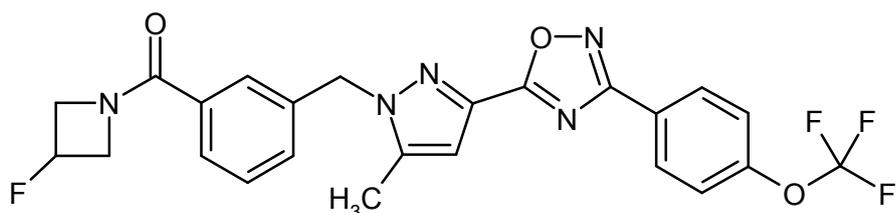
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,62$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 484$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $501$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

5 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,39$  min,  $m/z = 484$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 105

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



10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 95 mg (84 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 50 mg (0,450 mmol) de clorhidrato de 3-fluoroazetidina [B. Hulin y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15 (21), 4770-4773]. A diferencia de las instrucciones citadas, se empleó como base aquí un equivalente adicional de *N,N*-diisopropiletilamina. Se omitió la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,24 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,41-5,22 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,38-4,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

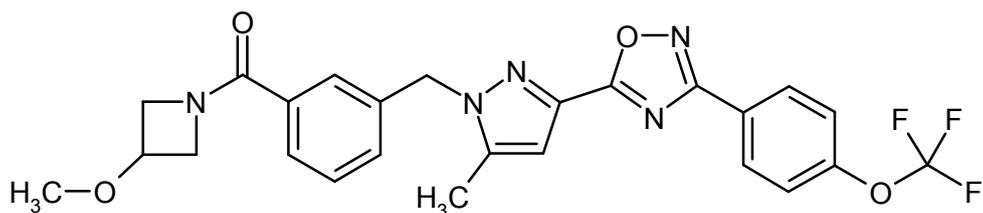
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,59$  min.

EM (IEPpos):  $m/z = 502$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $1003$   $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,40$  min,  $m/z = 502$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 20 Ejemplo 106

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



25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 72 mg (60 % del teórico, pureza de 96 %) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 56 mg (0,450 mmol) de clorhidrato de 3-metoxiazetidina [L. Provins y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17 (11), 3077-3080]. A diferencia de las instrucciones citadas, se empleó aquí como base un equivalente adicional de *N,N*-diisopropiletilamina. Se omitió la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,37-4,29 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

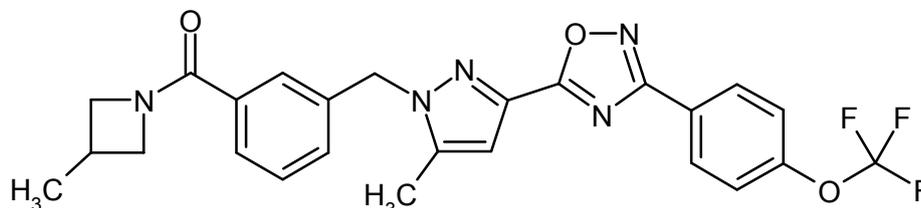
HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,58$  min.

EM (IEPpos):  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $1027$   $[2\text{M}+\text{H}]^+$ .

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,38$  min,  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 107**

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



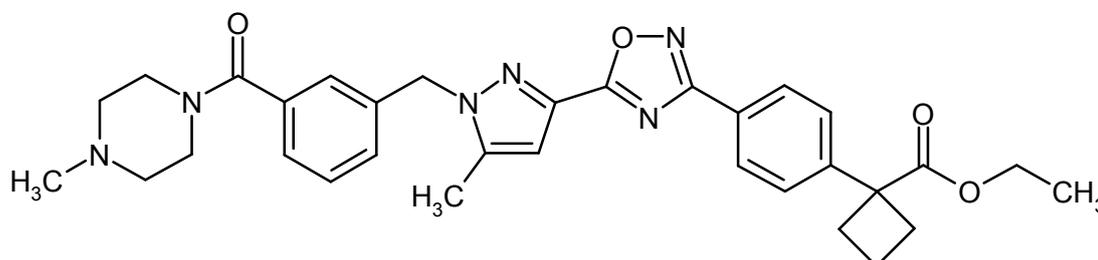
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 72 mg (60 % del teórico, pureza de 96 %) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,225 mmol) del compuesto del ejemplo 93A y 48 mg (0,450 mmol) de clorhidrato de 3-metilazetidina [L. Provins y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17 (11), 3077-3080]. A diferencia de las instrucciones citadas, se empleó aquí como la base un equivalente adicional de *N,N*-diisopropiletilamina. Se omitió la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,25 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,32-4,27 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,23 (d, 3H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,45$  min,  $m/z = 498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 108**

15 1-{4-[5-(5-Metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}ciclobutanocarboxilato de etilo



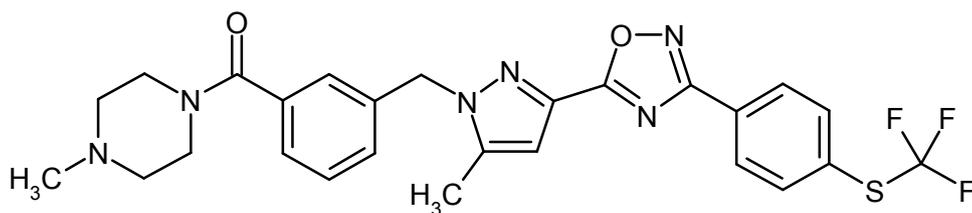
20 Se añadieron 86 mg (0,450 mmol) de EDC y 69 mg (0,450 mmol) de HOBt a una solución de 155 mg (0,409 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A en 2 ml de DMF anhidro y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió entonces una solución de 118 mg (0,450 mmol) del compuesto del ejemplo 109A en 2 ml de DMF anhidro y se continuó agitando a TA durante 15 h. Después de este tiempo, se sumergió el lote de reacción en un baño de aceite precalentado hasta 140 °C y se dejó en este durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Después de concentrar y secar, se obtuvieron 58 mg (24 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,15 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,12 (cuadruplete, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,43 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,17 (t, 3H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,13$  min,  $m/z = 569$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 109**

35 (4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometil)sulfanil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}metanona



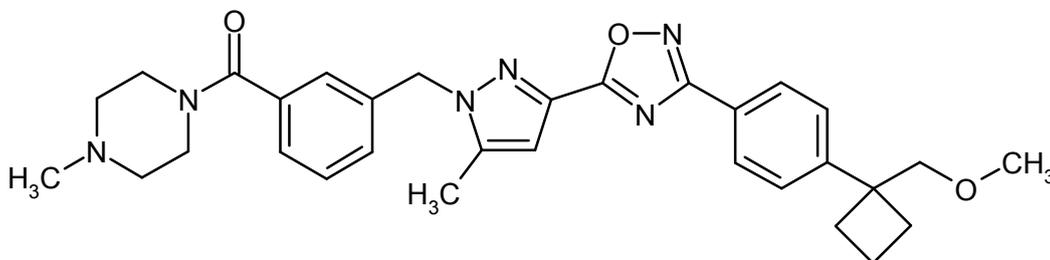
Se añadieron 89 mg (0,465 mmol) de EDC, 71 mg (0,465 mmol) de HOBT y 59  $\mu$ l (0,422 mmol) de trietilamina a una solución de 160 mg (0,422 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A en 2 ml de DMF anhidro y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió entonces una solución de 120 mg (0,507 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 2 ml de DMF anhidro y se continuó agitando a TA durante 1 h. Después de este tiempo, se sumergió el lote de reacción en un baño de aceite precalentado hasta 140 °C y se dejó en este durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y concentraron en un evaporador rotatorio hasta aproximadamente la mitad del volumen original. Se fijó entonces un pH de aproximadamente 8-9 mediante la adición de bicarbonato sódico sólido. La mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 48 mg (21 % del teórico, pureza de aproximadamente 95 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,21 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,55 (ancho, 2H), 3,24 (ancho, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (ancho, 2H), 2,18 (ancho, 2H), 2,11 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 2,00$  min,  $m/z = 543$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 110

(3-[[3-(3-{4-[1-(Metoximetil)ciclobutil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil}fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



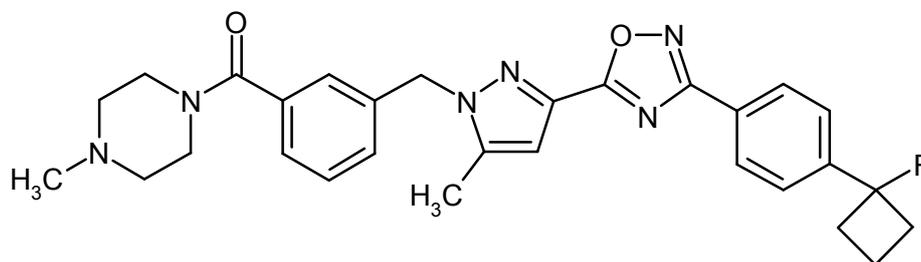
Se añadieron 100 mg (0,523 mmol) de EDC y 80 mg (0,523 mmol) de HOBT a una solución de 180 mg (0,475 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A en 3 ml de DMF anhidro y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió entonces una solución de 122 mg (0,523 mmol) del compuesto del ejemplo 110A en 2 ml de DMF anhidro y continuó la agitación a TA durante 15 h. Después de este tiempo, el lote de reacción se sumergió en un baño de aceite precalentado hasta 140 °C y se dejó en este durante 30 min. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y concentraron hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Después de concentrar y secar, se obtuvieron 67 mg (25 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,13 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,75 (ancho, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,50-2,25 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,01$  min,  $m/z = 541$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 111

{3-[(3-{3-[4-(1-Fluorociclobutil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se obtuvieron 57 mg (38 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,292 mmol) del compuesto del ejemplo 105A y 73 mg (0,350 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A.

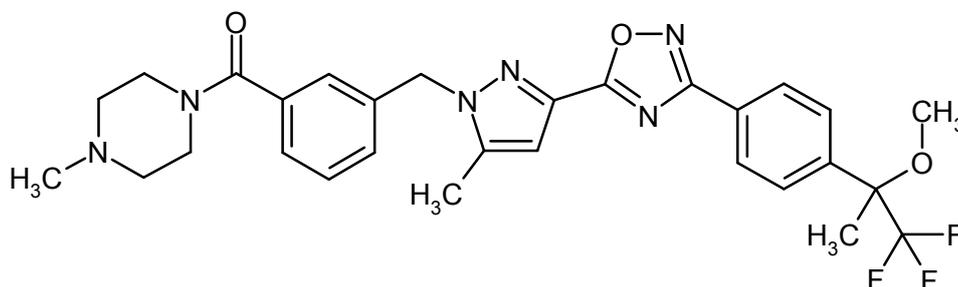
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,23 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,77-2,55 (m, 4H), 2,44 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H).

- 10 HPLC (procedimiento A): T<sub>R</sub> = 4,24 min.

EM (IQD, NH<sub>3</sub>): m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 112

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}metanona (racemato)



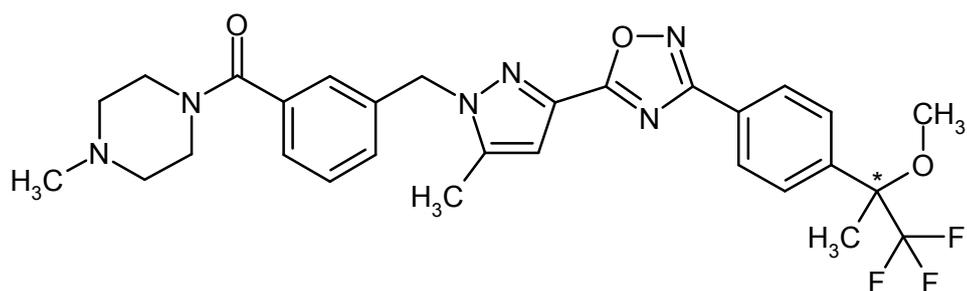
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110, se hicieron reaccionar 500 mg (1,32 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 381 mg (1,45 mmol) del compuesto del ejemplo 111A dando 190 mg (24 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe.

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,23 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,75 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,44 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,95 min, m/z = 569 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 113

- 25 (4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}metanona (*enantiómero 1*)

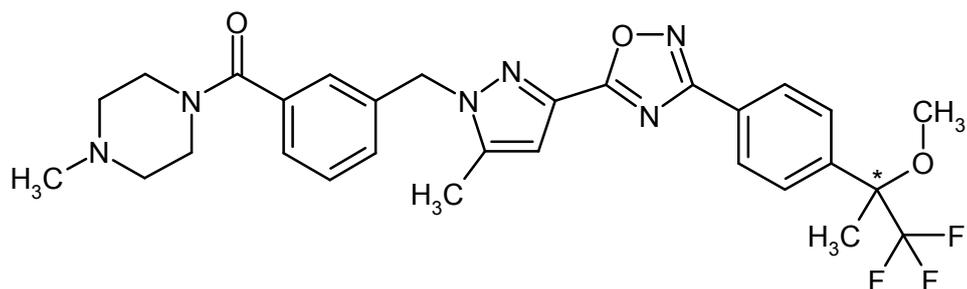


5 Se disolvieron 160 mg (0,281 mmol) del compuesto racémico del ejemplo 112 en una mezcla de 4 ml de isopropanol y 11 ml de isohexano y se separaron en los enantiómeros por cromatografía en una fase quirál [material de la columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,3 ml; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40°C; detección UV: 220 nm; fase móvil: 50 % de isohexano, 49,8 % de isopropanol, 0,2 % de dietilamina]. Se obtuvieron 72 mg (90 % del teórico, ee > 98,5 %) del compuesto del epígrafe (enantiómero 1) y 76 mg (95 % del teórico, ee > 99,0 %) del otro enantiómero (Ejemplo 114).

HPLC analítica [Daicel Chiracel AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 40 % de isohexano, 59,8 % de isopropanol, 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40°C]:  $T_R$  = 5,27 min.

#### 10 Ejemplo 114

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}metanona (*enantiómero 2*)

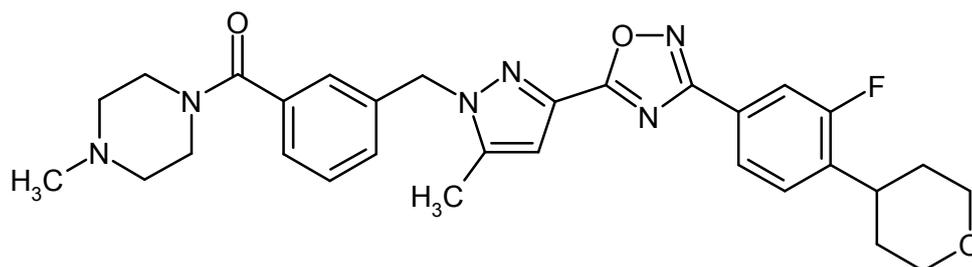


15 Se disolvieron 160 mg (0,281 mmol) del compuesto racémico del ejemplo 112 en una mezcla de 4 ml de isopropanol y 11 ml de isohexano y se separaron en los enantiómeros por cromatografía en una fase quirál [material de la columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,3 ml; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40 °C; detección UV: 220 nm; fase móvil: 50 % de isohexano, 49,8 % de isopropanol, 0,2 % de dietilamina]. Se obtuvieron 76 mg (95 % del teórico, ee > 99,0 %) del compuesto del epígrafe (enantiómero 2) y 72 mg (90 % del teórico, ee > 98,5 %) del otro enantiómero (ejemplo 113).

HPLC analítica [Daicel Chiracel AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 40 % de isohexano, 59,8 % isopropanol, 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C]:  $T_R$  = 5,68 min.

#### Ejemplo 115

25 {3-[(3-{3-[3-Fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



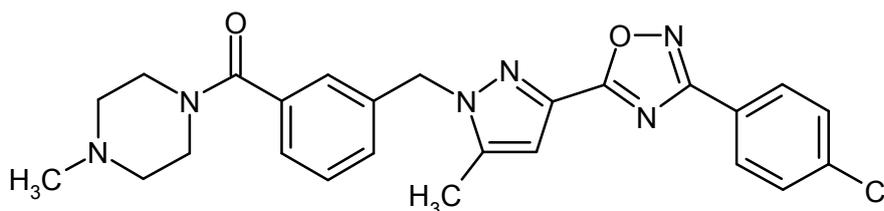
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110, se hicieron reaccionar 230 mg (0,607 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 159 mg (0,668 mmol) del compuesto del ejemplo 112A dando 43 mg (13 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,43 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,93-1,76 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,89$  min,  $m/z = 545$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 116

- 10 [3-({3-[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il}metil)fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



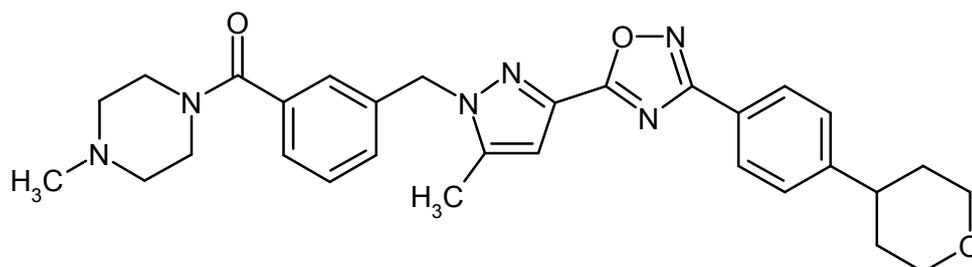
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 109, se prepararon 40 mg (20 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe a partir de 160 mg (0,422 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 86 mg (0,507 mmol) de 4-cloro-*N*-hidroxibenzamidina. Después de purificar por HPLC preparativa, el producto se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,07 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,56 (ancho, 2H), 3,23 (ancho, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (ancho, 2H), 2,18 (ancho, 2H), 2,11 (s, 3H).

20 CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,82$  min,  $m/z = 477$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 117

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il}metil)fenil]metanona



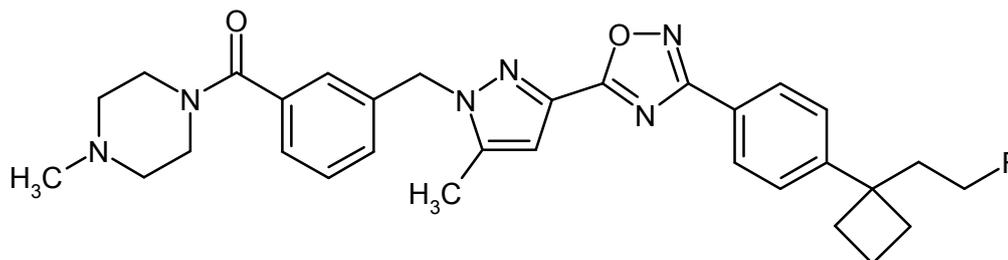
- 25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110, se obtuvieron 27 mg (15 % del teórico, pureza de 96 %) del compuesto del epígrafe a partir de 125 mg (0,330 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 80 mg (0,363 mmol) del compuesto del ejemplo 113A.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,04 (d, 2H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,75 (ancho, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,43 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,91-1,77 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 0,97$  min,  $m/z = 527$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Ejemplo 118

(3-[[3-(3-{4-[1-(2-Fluoroetil)ciclobutil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil]fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



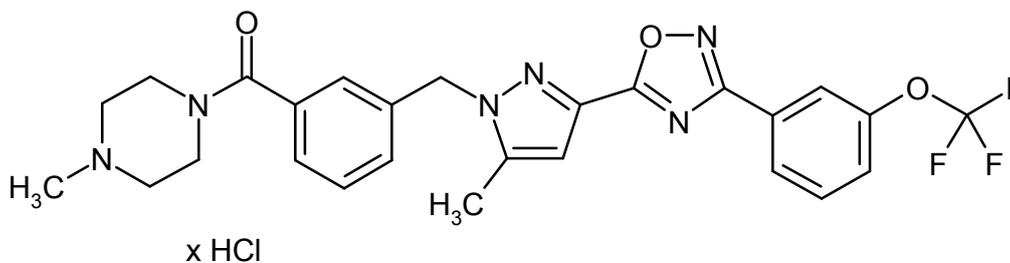
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110, se obtuvieron 36 mg (17 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe a partir de 140 mg (0,370 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 96 mg (0,406 mmol) del compuesto del ejemplo 113A.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,14 (d, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,31 (td, 2H), 3,75 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,33-2,09 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H).

15 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,01$  min,  $m/z = 543$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 119

Clorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}metanona



20 Se añadieron sucesivamente 89 mg (0,465 mmol) de EDC, 71 mg (0,465 mmol) de HOBt y 59  $\mu\text{l}$  (0,422 mmol) de trietilamina a una solución de 160 mg (0,422 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A en 2 ml de DMF anhidro. Después de agitar a TA durante 30 min, se añadió una solución de 112 mg (0,507 mmol) de 3-trifluorometoxi-*N*-hidroxibenzamidina en 2 ml de DMF anhidro. La mezcla de reacción se agitó, primero a TA durante 1 h y luego a 140 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se separó directamente en sus componentes por HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en aproximadamente 3 ml de metanol y se eliminó de la solución el ácido fórmico adherido por filtración a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol). El producto se purificó entonces de nuevo mediante una filtración con succión (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 20:1). Después de evaporación de la fracción de producto, el residuo se disolvió en aproximadamente 2 ml de cloruro de metileno y se añadieron aproximadamente 5 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo se disolvió en cloruro de metileno de nuevo y se añadió de nuevo una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. Después de una nueva evaporación y secado a alto vacío, se obtuvieron 61 mg (26 % del teórico, pureza de 90 %) del compuesto del epígrafe.

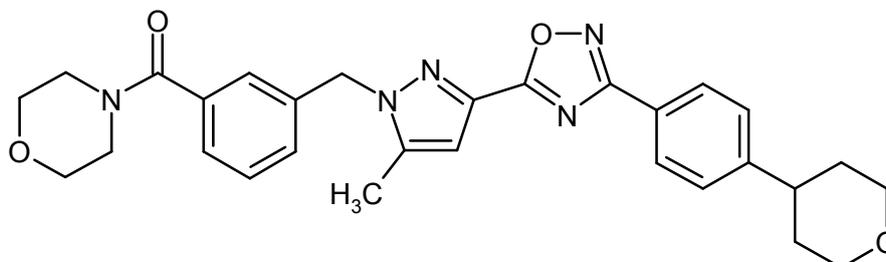
35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 10,38 (ancho, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,73-3,64 (m, 4H), 3,50-3,44 (m, 2H), 3,41-3,28

(m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,92$  min,  $m/z = 527$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 120

5 {3-[(5-Metil-3-{3-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}(morfolin-4-il)metanona



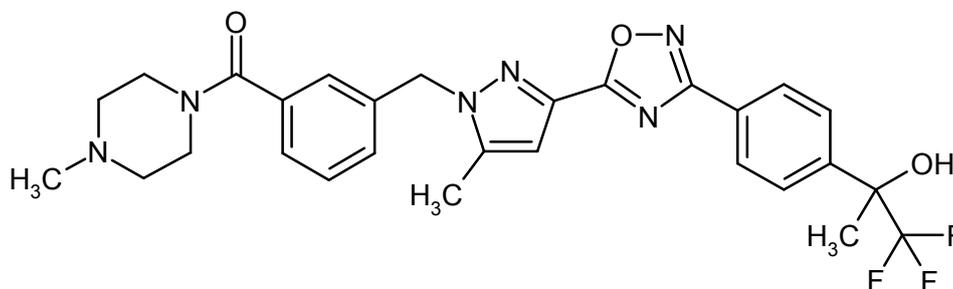
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32, se obtuvieron 81 mg (88 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 80 mg (0,180 mmol) del compuesto del ejemplo 147A y 31  $\mu$ l (0,360 mmol) de morfolina. Se omitió aquí la filtración final a través de un cartucho de bicarbonato.

10 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,14 (d, 2H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,80-3,70 (ancho, 4H), 3,61 (ancho, 2H), 3,54 (dt, 2H), 3,40 (ancho, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H).

CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,20$  min,  $m/z = 514$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 121

15 (4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}metanona (racemato)



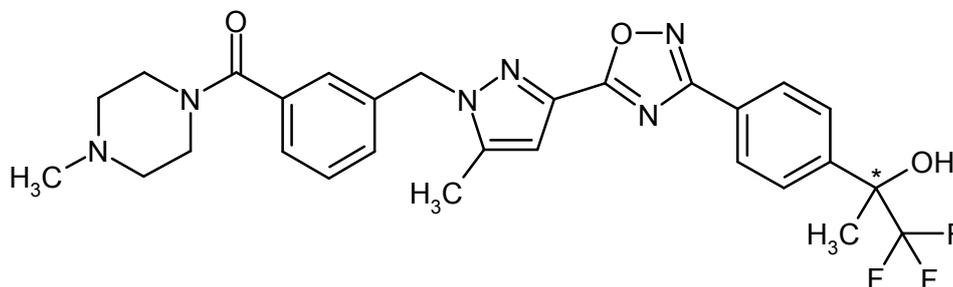
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110, se hicieron reaccionar 500 mg (1,32 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 360 mg (1,45 mmol) del compuesto del ejemplo 114A dando 72 mg (10 % del teórico, pureza de 97 %) del compuesto del epígrafe. A diferencia de las instrucciones citadas, la mezcla de reacción se trató como sigue: El disolvente DMF se eliminó en primer lugar en su mayor parte en un evaporador rotatorio. Se añadieron aproximadamente 50 ml de agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó por medio de MPLC (aproximadamente 100 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente, y luego se purificaron seguidamente por medio de HPLC preparativa, como se ha descrito.

25 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,23 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,78 (ancho, 1H), 2,43 (ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

30 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,85$  min,  $m/z = 555$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 122

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}metanona (*enantiómero 1*)

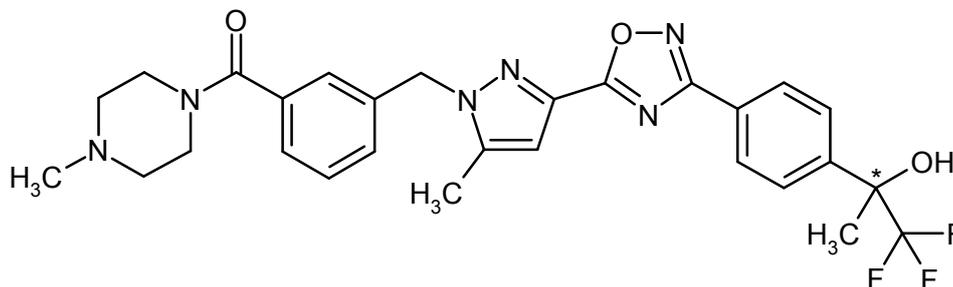


5 Se disolvieron 62 mg (0,108 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 121 en 1 ml de etanol y se separaron en los enantiómeros por cromatografía en una fase quiral [material de la columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,5 ml; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40  $^{\circ}$ C; detección UV: 220 nm; fase móvil: 50 % de isohexano, 49,8 % de etanol, 0,2 % de dietilamina]. Se obtuvieron 24 mg (80 % del teórico, ee > 99,5 %) del compuesto del epígrafe (*enantiómero 1*) y 27 mg (90 % del teórico, ee > 99,5 %) del otro enantiómero (ejemplo 123).

10 HPLC analítica [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 40 % de isohexano, 59,8 % de etanol, 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40  $^{\circ}$ C]:  $T_R$  = 7,20 min.

#### Ejemplo 123

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}metanona (*enantiómero 2*)

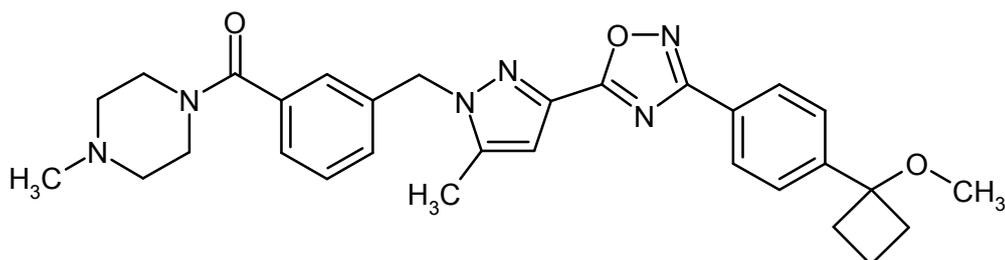


15 Se disolvieron 62 mg (0,108 mmol) del compuesto racémico del ejemplo 121 en 1 ml de etanol y se separaron en los enantiómeros por cromatografía en una fase quiral [material de la columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,5 ml; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40  $^{\circ}$ C; detección UV: 220 nm; fase móvil: 50 % de isohexano, 49,8 % de etanol, 0,2 % de dietilamina]. Se obtuvieron 27 mg (90 % del teórico, ee > 99,5 %) del compuesto del epígrafe (*enantiómero 2*) y 24 mg (80 % del teórico, ee > 99,5 %) del otro enantiómero (Ejemplo 122).

20 HPLC analítica [Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 40 % de isohexano, 59,8 % de etanol, 0,2 % de dietilamina; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40  $^{\circ}$ C]:  $T_R$  = 9,26 min.

#### Ejemplo 124

25 {3-[(3-{3-[4-(1-Metoxiciclobutil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se obtuvieron 66 mg (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 100 mg (0,292 mmol) del compuesto del ejemplo 105A y 77 mg (0,350 mmol) del compuesto del ejemplo 25A.

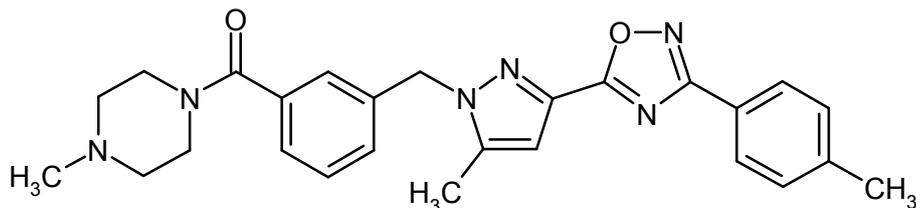
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,21 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,14$  min.

EM (IQD,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 527$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Ejemplo 125

[3-({5-Metil-3-[3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il]metil)fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



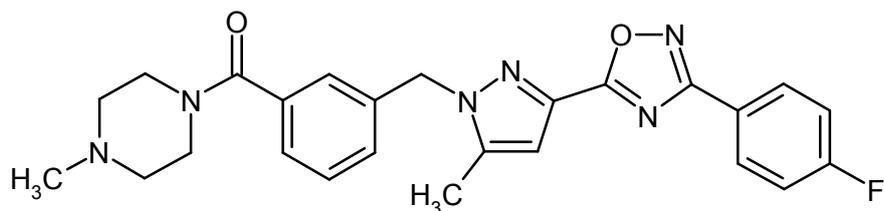
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 119, se obtuvieron 48 mg (25 % del teórico, pureza de 97 %) del compuesto del epígrafe a partir de 160 mg (0,422 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 76 mg (0,507 mmol) de 4-metil-*N*-hidroxibenzamidina. A diferencia de las instrucciones citadas, después de filtrar a través de un cartucho de bicarbonato se omitieron aquí la posterior cromatografía sobre gel de sílice y conversión al clorhidrato correspondiente.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,96 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,56 (ancho, 2H), 3,23 (ancho, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (ancho, 2H), 2,18 (ancho, 2H), 2,11 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,87$  min,  $m/z = 457$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 126

[3-({3-[3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil)fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



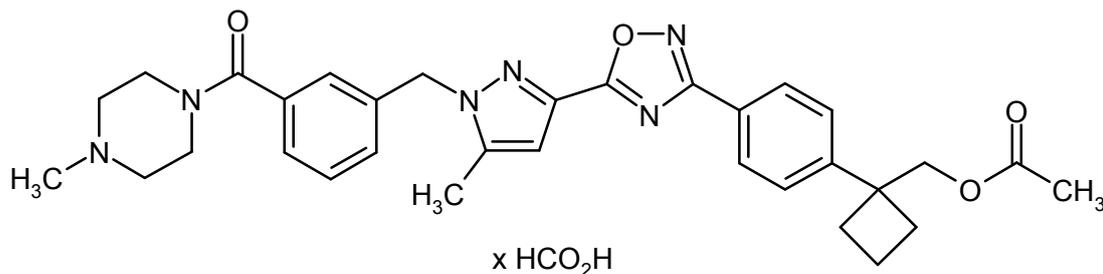
- 25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 119, se obtuvieron 45 mg (23 % del teórico, pureza de 98 %) del compuesto del epígrafe a partir de 160 mg (0,422 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 78 mg (0,507 mmol) de 4-fluoro-*N*-hidroxibenzamidina. A diferencia de las instrucciones citadas, después de filtrar a través de un cartucho de bicarbonato se omitieron aquí la posterior cromatografía sobre gel de sílice y conversión al clorhidrato correspondiente.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,12 (dd, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,55 (ancho, 2H), 3,26 (ancho, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,21 (ancho, 2H), 2,12 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,85$  min,  $m/z = 461$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 5 Ejemplo 127

Acetato de formiato de (1-{4-[5-(5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil)-1*H*-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]ciclobutil)metilo



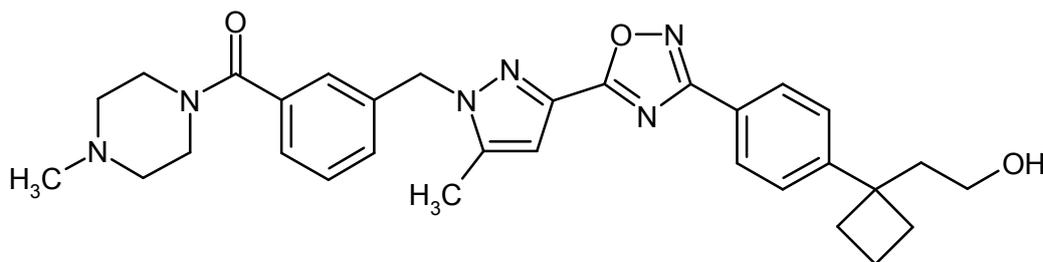
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110, se obtuvieron 131 mg (26 % del teórico, pureza de 95 %) del compuesto del epígrafe a partir de 300 mg (0,792 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 287 mg (0,871 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A. En este caso no se llevó a cabo la filtración final sobre cartucho de bicarbonato.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ /ppm): 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,86 (ancho, 2H), 3,51 (ancho, 2H), 2,69 (ancho, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,90$  min,  $m/z = 569$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 128

(3-[[3-(3-{4-[1-(2-Hidroxietil)ciclobutil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



Se añadieron 111 mg (0,581 mmol) de EDC, 89 mg (0,581 mmol) de HOBt y 110  $\mu\text{l}$  (0,792 mmol) de trietilamina a una solución de 200 mg (0,528 mmol) del clorhidrato del compuesto del Ejemplo 105A en 5 ml de DMF anhidro y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió entonces una solución de 160 mg (0,581 mmol) del compuesto del Ejemplo 116A en 2 ml de DMF anhidro y continuó la agitación a TA durante 1 h. Después de este tiempo, el lote de reacción se sumergió en un baño de aceite precalentado hasta 140  $^{\circ}\text{C}$  y se dejó en este durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó en su mayoría por destilación en un evaporador rotatorio. Se añadieron 50 ml de agua al residuo obtenido y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se separó en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Se obtuvieron fracciones ligeramente contaminadas del compuesto del epígrafe (13 mg) y del acetato correspondiente (27 mg). La última fracción mencionada se disolvió en 1 ml de etanol y se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de solución de hidróxido sódico 1 M. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla se neutralizó por adición de 90  $\mu\text{l}$  de ácido clorhídrico 1 M y se concentró hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se combinó con los 13 mg de la fracción de producto obtenida antes y la mezcla se purificó entonces de nuevo por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 20:1  $\rightarrow$  1:1). Se obtuvieron de este modo 26 mg (9 % del teórico, pureza de

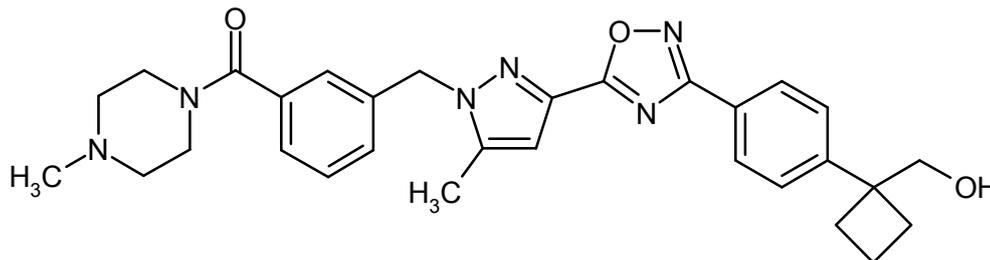
93 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,13 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,75 (ancho, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,47-2,39 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (ancho, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,14 (t, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H).

5 CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,86$  min,  $m/z = 541$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 129

(3-[[3-(3-{4-[1-(Hidroximetil)ciclobutil]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil]fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



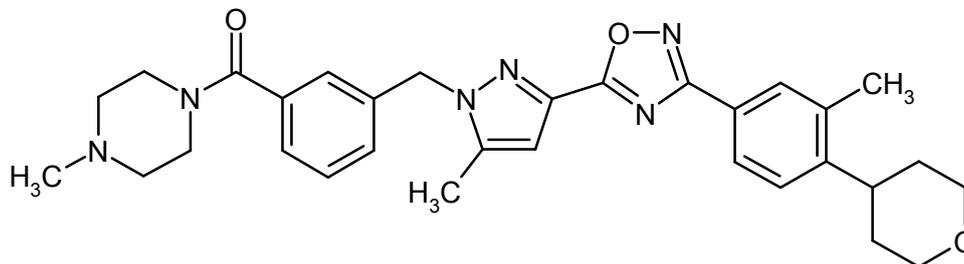
10 Se añadieron 0,5 ml de solución de hidróxido sódico 1 M a una solución de 125 mg (0,203 mmol) del compuesto del ejemplo 127 en 5 ml de etanol y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se separó entonces directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y concentraron hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato  
15 (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Después de concentrar y secar, se obtuvieron 93 mg (85 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,16 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,77 (ancho, 2H), 3,35 (ancho, 2H), 2,49-2,33 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (ancho, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,29 (t, 1H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,84$  min,  $m/z = 527$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 130

{3-[(5-Metil-3-{3-[3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



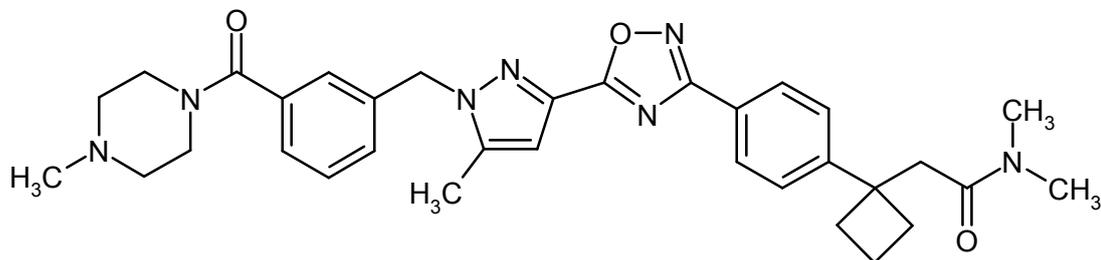
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 110, se hicieron reaccionar 220 mg (0,581 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 150 mg (0,639 mmol) del compuesto del ejemplo 108A dando 57 mg (17 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,02-8,00 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,77 (ancho, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,45 (ancho, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,89$  min,  $m/z = 541$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 131

*N,N*-Dimetil-2-(1-(4-[5-(5-metil-1-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil)-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil)ciclobutil)acetamida



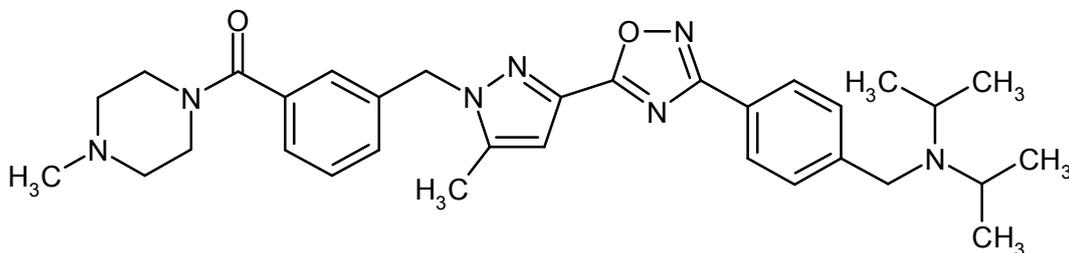
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 121, se hicieron reaccionar 300 mg (0,792 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A y 300 mg (0,871 mmol) del compuesto del ejemplo 117A dando 68 mg (15 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Después de filtración a través de un cartucho de bicarbonato para eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC, el producto se purificó finalmente agitando con etanol.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,11 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,85$  min,  $m/z = 582$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 132

15 (3-[[3-(3-[4-[(Diisopropilamino)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



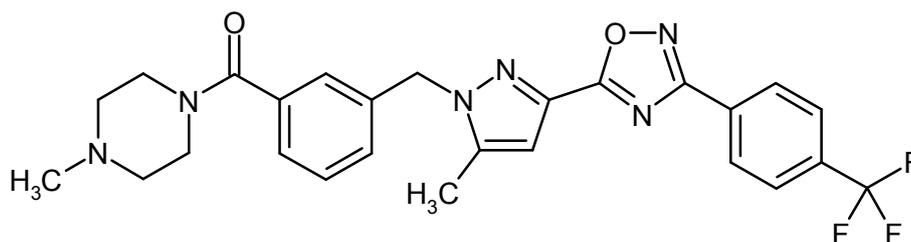
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se hicieron reaccionar 100 mg (0,292 mmol) del compuesto del ejemplo 105A y 73 mg (0,292 mmol) del compuesto del ejemplo 118A dando 45 mg (28 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Antes de purificar la mezcla de reacción por HPLC preparativa (procedimiento O), se eliminó por liofilización el DMSO contenido en la mezcla.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,03 (d, 2H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,75-3,60 (m, ancho, 4H), 3,35-3,25 (m, ancho, 2H), 3,06-2,93 (m, ancho, 2H), 2,42-2,30 (m, ancho, 2H), 2,30-2,18 (m, ancho, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,08-0,89 (m, 12H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,62$  min,  $m/z = 556$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 25 Ejemplo 133

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[[5-metil-3-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil}metanona



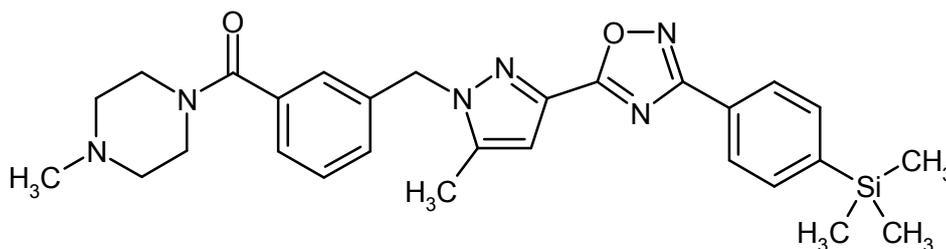
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se hicieron reaccionar 100 mg (0,292 mmol) del compuesto del ejemplo 105A y 60 mg (0,292 mmol) de amida de *N*'-hidroxi-4-(trifluorometil)-bencenocarboxamida dando 56 mg (38 % del teórico) del compuesto del epígrafe. Antes de purificar la mezcla de reacción por HPLC preparativa (procedimiento O), se eliminó por liofilización el DMSO contenido en la mezcla.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,32 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,77 (s, ancho, 2H), 3,37 (s, ancho, 2H), 2,43 (s, ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,93$  min,  $m/z = 511$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 **Ejemplo 134**

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(5-metil-3-{3-[4-(trimetilsilil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirazol-1-il)metil]fenil}metanona



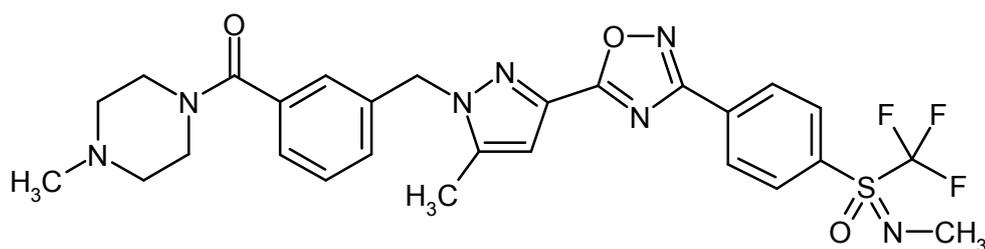
Se introdujeron inicialmente 100 mg (0,292 mmol) del compuesto del ejemplo 105A en 3 ml de cloruro de metileno a 0 °C, se añadió una gota de DMF y se añadieron entonces gota a gota 76  $\mu\text{l}$  (0,876 mmol) de cloruro de oxalilo. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y seguidamente se concentró y el residuo se secó a vacío. El residuo se disolvió entonces de nuevo en 2 ml de cloruro de metileno y la solución se añadió a una mezcla de 68 mg (0,292 mmol, pureza de 90 %) del compuesto del Ejemplo 17A y 81  $\mu\text{l}$  (0,584 mmol) de trietilamina en 1 ml de cloruro de metileno a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se concentró de nuevo y el residuo se secó a vacío. El residuo se disolvió entonces en 3 ml de DMSO y la solución se calentó a 120 °C en un aparato de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 30 min. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones de producto se reunieron y concentraron hasta un volumen residual de agua. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después de haber secado el residuo a vacío, se obtuvieron 76 mg (50 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,18 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,78 (s, ancho, 2H), 3,38 (s, ancho, 2H), 2,45 (s, ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 0,31 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,03$  min,  $m/z = 515$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 30 **Ejemplo 135**

(3-[[5-Metil-3-(3-{4-[*N*-metil-*S*-(trifluorometil)sulfonimidoil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]metil]fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (racemato)



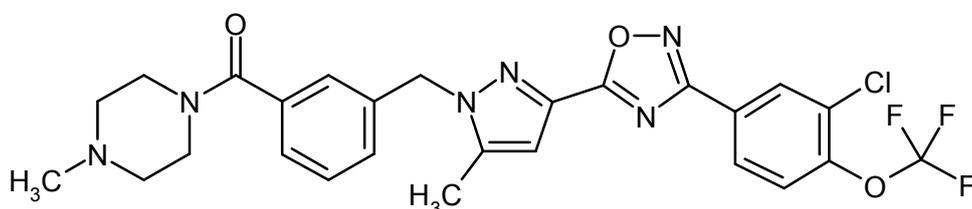
Se introdujeron inicialmente 162 mg (0,427 mmol) del compuesto del ejemplo 105A en 4 ml de cloruro de metileno, se añadieron 0,74 ml (8,53 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró seguidamente y el residuo se secó a vacío. El residuo se disolvió entonces en 2 ml de cloruro de metileno, se añadió una solución de 120 mg (0,427 mmol) del compuesto del Ejemplo 119A y 0,18 ml (1,28 mmol) de trietilamina en 1 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró entonces y el residuo se secó a vacío. El residuo se disolvió entonces en 3 ml de DMSO y la solución se calentó a 120 °C durante 1,5 h, mientras se agitaba. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones de producto reunidas se concentraron hasta un pequeño volumen residual de fase acuosa, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Después de secar el residuo, se obtuvieron 48 mg (19 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,44 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 7,44-7,30 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,76 (s, ancho, 2H), 3,37 (s, ancho, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,50-2,36 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,94$  min,  $m/z = 588$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 136

{3-[(3-{3-[3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



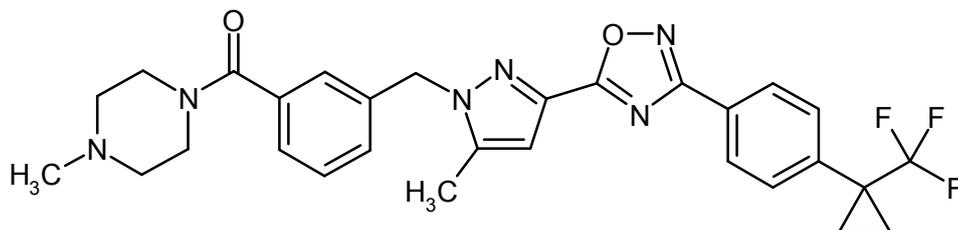
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 41, se hicieron reaccionar 200 mg (0,528 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 134 mg (0,528 mmol) del compuesto del Ejemplo 120A dando 11,2 mg (4 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,37 (d, 1H), 8,19-8,05 (m, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,23-7,11 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,80 (s, ancho, 2H), 3,42 (s, ancho, 2H), 2,60-2,30 (m, ancho, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,01$  min,  $m/z = 561/563$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 137

(4-Metilpiperazin-1-il)(3-[[5-metil-3-(3-{4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]metil]fenil)metanona



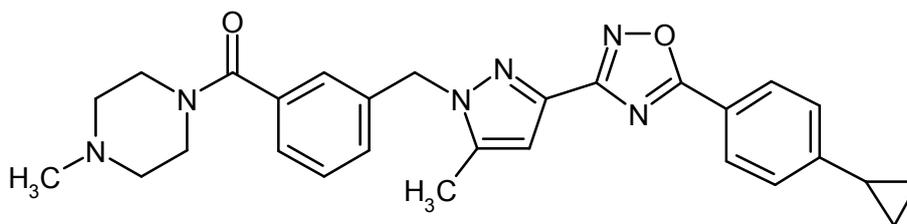
Se introdujeron inicialmente 450 mg (1,19 mmol) del compuesto del ejemplo 105A en 12 ml de cloruro de metileno a 0 °C, se añadió una gota de DMF y se añadieron luego gota a gota 311 µl (3,56 mmol) de cloruro de oxalilo. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y a continuación se concentró y el residuo se secó a vacío. El residuo se recogió en 8 ml de cloruro de metileno y esta solución se añadió a una mezcla de 290 mg (1,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A y 331 µl (2,38 mmol) de trietilamina en 4 ml de cloruro de metileno a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se concentró y el residuo se secó a vacío. El residuo se disolvió entonces en 12 ml de DMSO y la mezcla se calentó a 120 °C en un aparato de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones de producto reunidas se concentraron hasta un volumen residual de fase acuosa. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases reunidas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después de haber secado el residuo a vacío, se obtuvieron 109 mg (17 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,10 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,38-7,23 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,70 (s, ancho, 2H), 3,30 (s, ancho, 2H), 2,49-2,07 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,34 (s, ancho, 2H), 1,02 (s, ancho, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,97 min, m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 138

[3-({3-[5-(4-Ciclopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil}fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



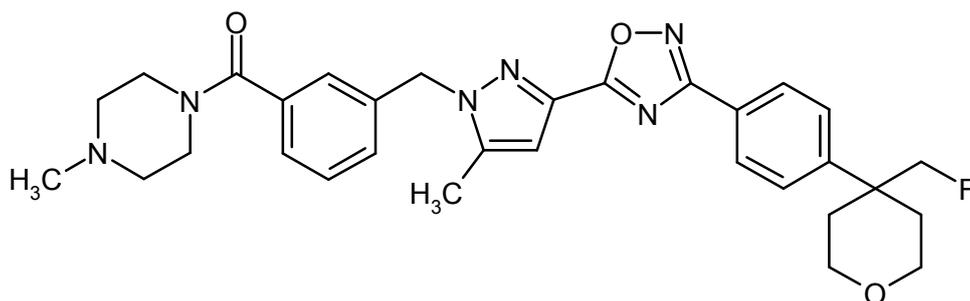
Se introdujeron inicialmente 68 mg (0,421 mmol) de ácido 4-ciclopropilbenzoico en 2 ml de cloruro de metileno, se añadió una gota de DMF y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron entonces 160 mg (1,26 mmol) de cloruro de oxalilo a esta temperatura y la mezcla se agitó seguidamente a 40 °C durante 20 min. Se añadieron entonces 5 ml de cloruro de metileno, la mezcla se concentró y el residuo se secó a vacío. El residuo se recogió en 3 ml de cloruro de metileno y la mezcla se añadió a una mezcla de 150 mg (0,421 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A y 140 µl de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 h y se concentró de nuevo y el residuo se secó a vacío. El residuo se disolvió entonces en 2 ml de DMSO seco y la solución se calentó a 140 °C en un aparato de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 1 h. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 60 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron una vez con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento O). Las fracciones de producto reunidas se concentraron hasta un volumen residual de fase acuosa, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 30 ml de cloruro de metileno cada vez. Las fases reunidas de cloruro de metileno se lavaron una vez con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después de haber secado el residuo a vacío, se obtuvieron 65 mg (32 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm): 8,13 (d, 2H), 7,44-7,30 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,82-3,58 (m, 4H), 3,45-3,28 (s, ancho, 2H), 2,54-2,34 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,14-1,01 (m, 2H), 0,85-0,74 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos): T<sub>R</sub> = 0,91 min, m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 139

(3-[[3-(3-{4-[4-(Fluorometil)tetrahydro-2H-piran-4-il]fenil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il]metil}fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



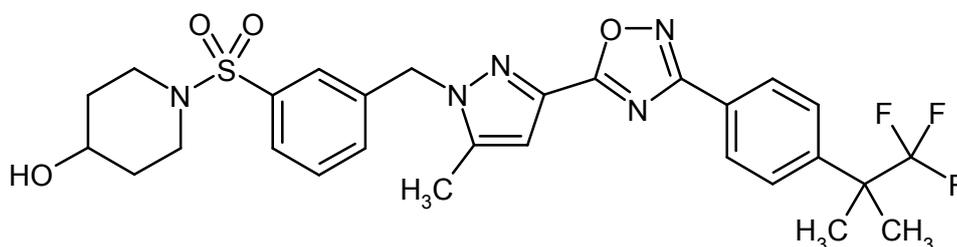
5 Se añadieron sucesivamente 74  $\mu$ l (0,53 mmol) de trietilamina, 51 mg (0,26 mmol) de EDC y 40 mg (0,26 mmol) de HOBT a 100 mg (0,26 mmol) del clorhidrato del compuesto del ejemplo 105A en 2,6 ml de DMF. Después de agitar a TA durante 10 minutos, se añadieron 66 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 123A y la mezcla se agitó, primero a TA durante otros 10 min y luego se calentó a 140 °C durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento P). Se obtuvieron 7,0 mg (5 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,01 (d, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,32 (t, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,72 (d, ancho, 2H), 3,62-3,45 (m, ancho, 4H), 3,24 (m, ancho, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,37-2,12 (m, ancho, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,59 (t, 2H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R$  = 1,75 min,  $m/z$  = 559  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 140

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



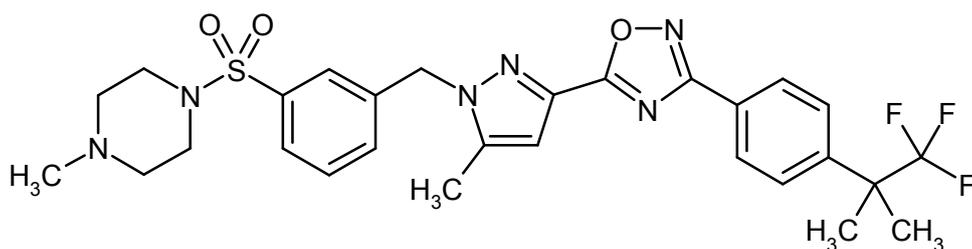
15 Una solución de 162 mg (0,34 mmol) del compuesto del ejemplo 136A en 1 ml de THF se añadió a una solución de 95 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 35 mg (0,31 mmol) de terc-butilato potásico en 3 ml de THF, mientras se enfriaba en un baño de hielo, y la mezcla se agitó entonces a TA durante la noche. Esta se diluyó entonces con acetato de etilo, y se añadió sulfato de magnesio. Después de filtración, se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento P). Se obtuvieron 77 mg (38 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,09 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,65 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,40 (m, 2H).

25 CL/EM (procedimiento I):  $T_R$  = 1,24 min,  $m/z$  = 590  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 141

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



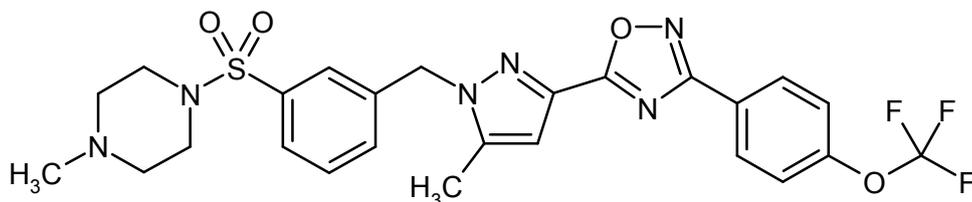
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 140, se obtuvieron 126 mg (43 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 140 mg (0,42 mmol) del compuesto del ejemplo 29A y 1,0 ml (aproximadamente 0,5 mmol) de la solución de intermedio en THF obtenida en el ejemplo 137A.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,09 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,84 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

CL/EM (procedimiento I):  $T_R = 1,02$  min,  $m/z = 589$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 142

1-Metil-4-((3-((5-metil-3-((3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)sulfonyl)piperazina



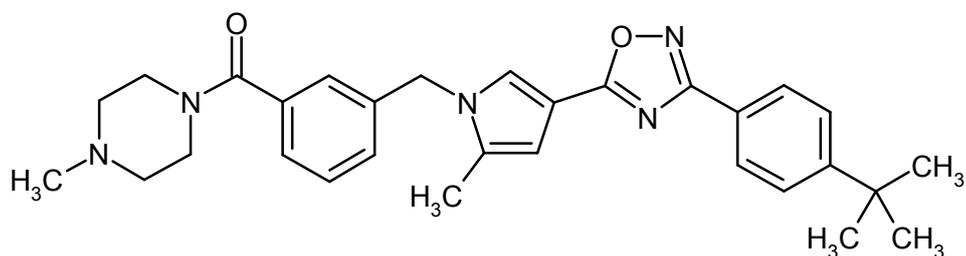
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 140, se obtuvieron 75 mg (27 % del teórico) del compuesto del epígrafe a partir de 129 mg (0,42 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A y 1,0 ml (aproximadamente 0,5 mmol) de la solución de intermedio en THF obtenida en el ejemplo 137A.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ /ppm): 8,20 (d, 2H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,84 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,07 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I):  $T_R = 0,98$  min,  $m/z = 563$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 143

[3-((4-((3-(4-*tert*-Butilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1H-pirrol-1-il)metil)fenil](4-metilpiperazin-1-il)metanona



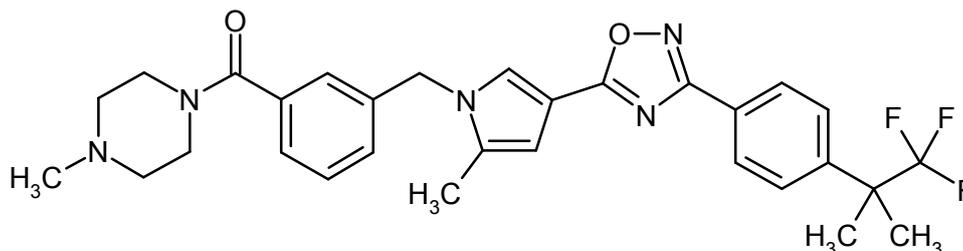
- 20 Se añadieron 100 mg (0,309 mmol) de una solución al 21 % de concentración de etanolato sódico en etanol mineral a una suspensión de 100 mg (0,281 mmol) del compuesto del ejemplo 106A / etapa 3 y 60 mg (0,309 mmol) de 4-*tert*-butil-*N*'-hidroxibenzamidina en 3 ml de etanol. La mezcla se calentó a 160 °C en un horno de microondas (CEM Discover, potencia de irradiación inicial 250 W) durante 30 min. Después de enfriar hasta TA, se separó directamente el lote de reacción en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N).
- 25 Las fracciones de producto se reunieron y concentraron hasta sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y la solución se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE, capacidad 0,9 mmol) con el fin de eliminar el ácido fórmico adherido de la purificación por HPLC. Después de concentrar y secar, se obtuvieron 6,4 mg (5 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,03 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,44 (ancho, 2H), 2,28 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,06$  min,  $m/z = 498$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5 Ejemplo 144

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(2-metil-4-{3-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrol-1-il]metil]fenil}metanona



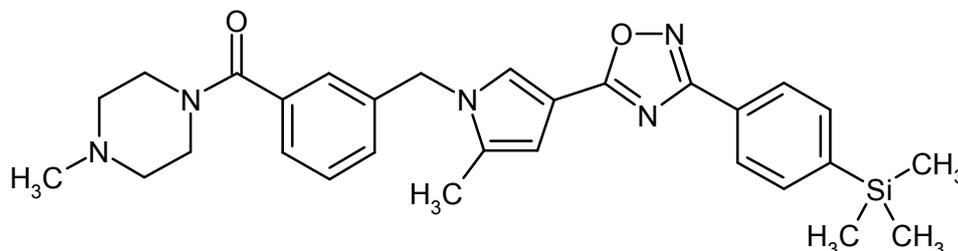
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se hicieron reaccionar 100 mg (0,293 mmol) del compuesto del ejemplo 106A y 79 mg (0,322 mmol) del compuesto del ejemplo 1A dando 21 mg (13 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,10 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,77 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,44 (ancho, 2H), 2,28 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

15 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,21$  min,  $m/z = 552$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 145

(4-Metilpiperazin-1-il){3-[(2-metil-4-{3-[4-(trimetilsilil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirrol-1-il]metil]fenil}metanona



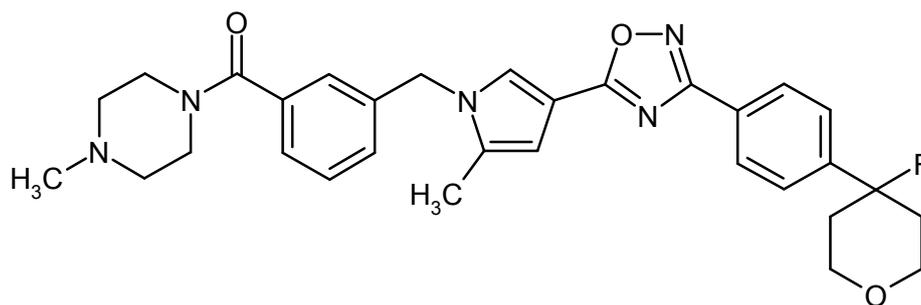
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se hicieron reaccionar 100 mg (0,293 mmol) del compuesto del ejemplo 106A y 67 mg (0,322 mmol) del compuesto del ejemplo 17A dando 11 mg (7,4 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,08 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,43 (ancho, 2H), 2,29 (ancho, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 0,30 (s, 9H).

25 CL/EM (procedimiento F, IEPpos):  $T_R = 1,27$  min,  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 146

{3-[(4-{3-[4-(4-Fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metil-1H-pirrol-1-il]metil]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona



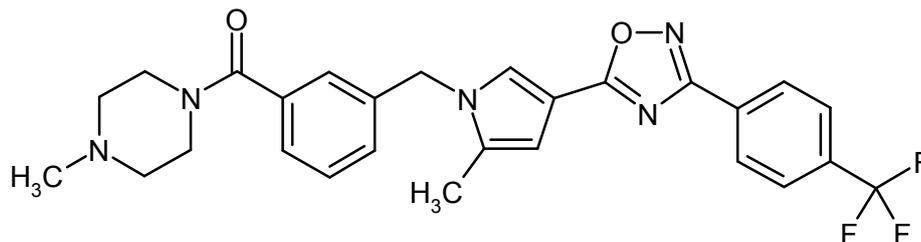
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se hicieron reaccionar 120 mg (0,351 mmol) del compuesto del ejemplo 106A y 92 mg (0,387 mmol) del compuesto del ejemplo 7A dando 20 mg (10 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,14 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,99-3,86 (m, 4H), 3,76 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,44 (ancho, 2H), 2,29 (ancho, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,97-1,91 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,90$  min,  $m/z = 544$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 147

- 10 (4-Metilpiperazin-1-il){3-[(2-metil-4-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirrol-1-il)metil]fenil}metanona



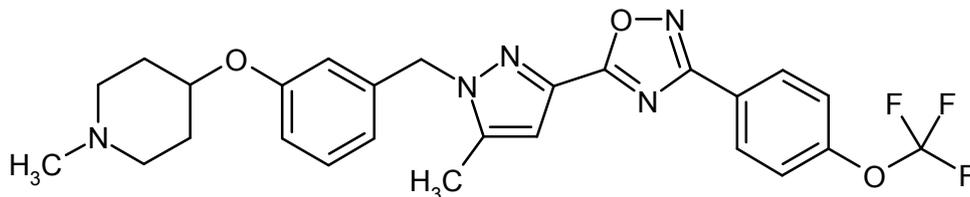
De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41, se hicieron reaccionar 120 mg (0,351 mmol) del compuesto del ejemplo 106A y 79 mg (0,387 mmol) de 4-trifluorometil-*N'*-hidroxibenzamidina dando 15 mg (8,4 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,77 (ancho, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 2,43 (ancho, 2H), 2,29 (ancho, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,99$  min,  $m/z = 510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 148

- 20 1-Metil-4-{3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]fenoxi}piperidina



- 25 Primero, se añadieron 30 mg (0,264 mmol) de 4-hidroxi-1-metilpiperidina y, después de 5 min, 100 mg (0,240 mmol) del compuesto del ejemplo 95A a una solución de 69 mg (0,264 mmol) de trifetilfosfina y 52  $\mu\text{l}$  (0,264 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en 3 ml de THF anhidro. Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a TA durante 16 h, se añadió de nuevo la misma cantidad de DIAD. Después de otros 5 días a TA, se añadieron otros 30 mg (0,264 mmol) de 4-hidroxi-1-metilpiperidina. Después de 16 h de nuevo a TA, se añadieron a la mezcla de reacción 1 ml de agua y aproximadamente 3 ml de DMF. Esta solución se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto

se reunieron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El producto obtenido de este modo se purificó seguidamente de nuevo por medio de MPLC (gel de sílice, fase móvil: cloruro de metileno/metanol 10:1). Se obtuvieron 32 mg (26 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

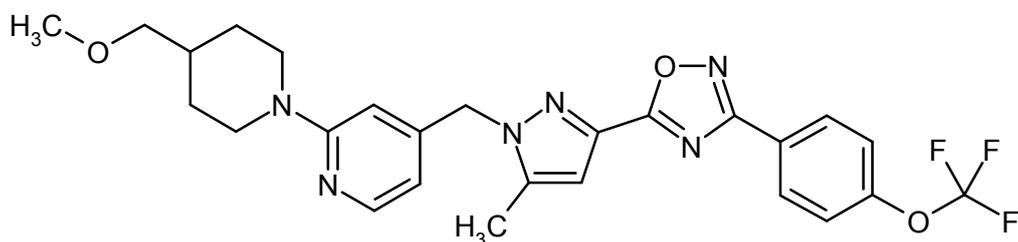
5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 2,69 (ancho, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (ancho, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (ancho, 2H), 1,81 (ancho, 2H).

HPLC (procedimiento A):  $T_R = 4,41$  min.

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 0,99$  min,  $m/z = 514$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 149

10 2-[4-(Metoximetil)piperidin-1-il]-4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



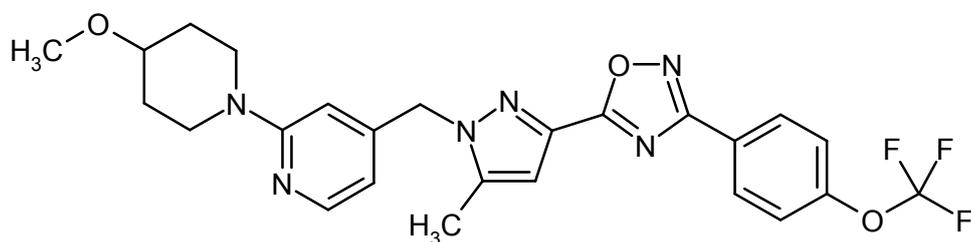
15 Se calentaron 445 mg (3,44 mmol) de 4-(metoximetil)piridina y 100 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 81A a 160 °C en un horno de microondas (Biotage Initiator 2.5, control automático de la potencia de irradiación) durante 3 horas sin adición de disolvente. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se recogió en aproximadamente 2 ml de metanol. Esta solución se separó directamente en sus componentes por medio de HPLC preparativa (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente y el residuo se agitó con pentano. Se obtuvieron 77 mg (60 % del teórico, pureza de aproximadamente 94 %) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,25 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (d, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 3H), 1,29-1,18 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,09$  min,  $m/z = 529$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 150

25 2-(4-Metoxipiperidin-1-il)-4-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piridina



30 Se calentaron 1,06 g (9,18 mmol) de 4-metoxipiridina y 200 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 81A a 160 °C en un horno de microondas (Biotage Initiator 2.5, control automático de la potencia de irradiación) durante 3 horas sin adición de disolvente. Después de enfriar hasta TA, se añadieron aproximadamente 50 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo tres veces con aproximadamente 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por medio de MPLC (aproximadamente 50 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 1:1). Se obtuvieron 167 mg (70 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

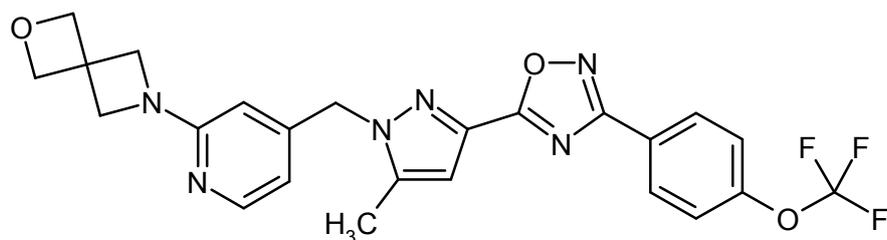
35 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,26 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,31 (d,

1H), 5,33 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,10$  min,  $m/z = 515$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 151

- 5 6-{4-[(5-Metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-pirazol-1-il)metil]piridin-2-il}-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano



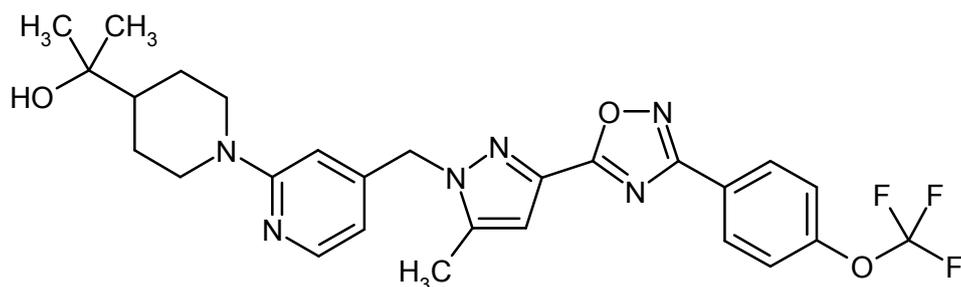
10 Se disolvieron 662 mg (2,30 mmol) de hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano [M. Roger-Evans y col., *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* 2008, 47 (24), 4512-4515], 100 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 81A y 0,8 ml (4,59 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,5 ml de metanol y la solución se controló, primero automáticamente hasta 140 °C en un horno de microondas (Biotage Initiator 2.5, control automático de la potencia de irradiación). Cuando se alcanzó esta temperatura, se aumentó la temperatura hasta 160 °C por control manual. Después de 15 h a 160 °C, la mezcla se dejó que enfriara hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con otros  
15 (procedimiento N). Las fracciones de producto se reunieron y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se sometió entonces a cromatografía a través de un cartucho Chromabond para otra purificación (1,5 g de gel de sílice, fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1 → 1:5). Se obtuvieron de este modo 22 mg (19 % del teórico) del compuesto del epígrafe.

20 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 8,25 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,81 (s, 4H), 4,13 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento D, IEPpos):  $T_R = 1,89$  min,  $m/z = 499$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 152

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



25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 149, se hicieron reaccionar 493 mg (3,44 mmol) de 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol y 100 mg (0,229 mmol) del compuesto del ejemplo 81A dando 40 mg (32 % del teórico) del compuesto del epígrafe. El producto obtenido después de purificación por HPLC preparativa se agitó finalmente con etanol (en lugar de pentano).

30 RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta/ppm$ ): 8,25 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,36-4,30 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,23 (s, ancho, 1H), 1,18 (s, 6H).

CL/EM (procedimiento I, IEPpos):  $T_R = 1,03$  min,  $m/z = 543$   $[M+H]^+$ .

**B. Evaluación de la actividad farmacológica**

5 La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede demostrarse mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, tal como sabe un experto en la técnica. La utilidad de las sustancias de acuerdo con la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante experimentos de células (tumoraes) *in vitro* y modelos tumorales *in vivo*, tal como se describen más adelante. La conexión entre una inhibición de la actividad de transcripción del HIF y la inhibición del crecimiento tumoral se demuestra por numerosos estudios descritos en la literatura (véase, por ejemplo Warburg, 1956; Semenza, 2007).

**B-1. Ensayo de la HIF-luciferasa**

10 Se transfectaron las células HCT 116 de una manera estable con un plásmido que contenía un comunicador de luciferasa bajo el control de una secuencia de respuesta a HIF. Estas células se sembraron en placas de microvaloración [20.000 células/cavidad en medio RPMI 1640 con suero de ternera fetal al 10 % (FCS) y 100 µg/ml de higromicina]. La incubación se realizó durante la noche en condiciones estándar (5 % de CO<sub>2</sub>, 21 % de O<sub>2</sub>, 37 °C, humedecida). La mañana siguiente las células se incubaron con diversas concentraciones de las sustancias de ensayo (0-10 µmol/l) en una cámara de hipoxia (O<sub>2</sub> al 1 %). Después de 24 h, se añadió el reactivo Bright Glo (Promega, Wisconsin, EE.UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante, y después de 5 minutos se midió la luminiscencia. Las células que se incubaron en normoxia sirvieron como controles de fondo.

15

Los valores de CI<sub>50</sub> de este ensayo para ejemplos de realización representativos se enumeran en la siguiente tabla:

Número de ejemplo	CI <sub>50</sub> [nmol/l]
16	4
18	5
21	10
35	2
41	6
45	10
52	3
65	0,6
71	1
72	1
75	1
77	1
78	0,5
85	2
86	4
91	0,6
93	0,8
100	2,5
119	20
137	3
140	4

Número de ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nmol/l]
150	3

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

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

### B-3. Modelos de xenotransplante humano y de tumores singénicos:

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

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

### B-4. Determinación de parámetros farmacocinéticos tras administración intravenosa y oral:

La sustancia que se iba a investigar se administró a animales (por ejemplo ratones o ratas) intravenosamente como solución (por ejemplo en plasma correspondiente con una adición pequeña de DMSO o en una mezcla de PEG/etanol/agua), y la administración oral tuvo lugar como solución (por ejemplo en una mezcla de Solutol/etanol/agua o de PEG/etanol/agua) o como suspensión (por ejemplo en tilosa), en cada caso por medio de un tubo estomacal. Después de la administración de la sustancia, se tomó sangre de los animales en puntos temporales específicos. Ésta se heparinizó, y el plasma se obtuvo después a partir de la misma mediante centrifugación. La sustancia se cuantificó analíticamente en el plasma por CL-EM/EM. Las curvas concentración de plasma/tiempo determinadas de este modo se usan para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como AUC (área bajo la curva), concentración/tiempo, C<sub>max</sub> (concentración en plasma máxima/tiempo), T<sub>1/2</sub> (semivida) y V<sub>ss</sub> (volumen de distribución), CL (depuración) y la biodisponibilidad absoluta y la relativa (comparación de administración i.v/oral o comparación entre suspensión y solución después de la administración oral) usando un patrón estándar interno y un programa informático validado.

### C. Ejemplos de realizaciones para composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en formulaciones farmacéuticas como sigue.

#### Comprimido:

#### Composición:

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

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

**Preparación:**

5 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución de fuerza del 5 % (p/p) del PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos convencionales (para formato de comprimido véase anteriormente). Se usó una fuerza de compresión de 15 kN como valor recomendado para la compresión.

**Suspensión para administración oral:**

**Composición:**

10 1.000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1.000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

**Preparación:**

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

**Solución para administración oral:**

**Composición:**

20 500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral que corresponden a una dosis individual de 100 mg del compuesto de la invención.

**Preparación:**

25 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La operación de agitación se mantiene hasta que se completa la solución del compuesto de acuerdo con la invención.

**Solución i.v.:**

25 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución salina isotónica, 5 % de solución de glucosa y/o 30 % de solución de PEG 400). La solución se somete a filtración esterilizante y se transfiere a contenedores de inyección estériles y exentos de pirógenos.

**D. Datos de la literatura**

• Globocan 2002 Report

IARC International Agency for Research on Cancer: Globocan 2002, <http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>

35 • American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005 American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2007, [http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT\\_1x\\_Cancer\\_Facts\\_Figures\\_2007.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2007.asp)

• Gibbs JB, 2000

Gibbs JB: Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research, Science 2000, 287 (5460), 1969-1973.

40 • Semenza und Wang, 1992

Semenza GL, Wang GL: A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human

erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation, *Mol. Cell. Biol.* 1992, 12 (12), 5447-5454.

- Wang und Semenza, 1995

5 Wang GL, Semenza GL: Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1, *J. Biol. Chem.* 1995, 270 (3), 1230-1237.

- Wang, Jiang *et al.*, 1995

Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL: Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loophelix-PAS het-erodimer regulated by cellular O2 tension, *PNAS* 1995, 92 (12), 5510-5514.

- Jiang, Rue *et al.*, 1996

10 Jiang BH, Rue E, Wang GL, Roe R, Semenza GL: Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1, *J. Biol. Chem.* 1996, 277 (30), 17771-17778.

- Makino, Cao *et al.*, 2001

Makino Y, Cao R, Svensson K, Bertilsson G, Asman M, Tanaka H, Cao Y, Poellinger L: *Nature* 2001, 414 (6863), 550-554.

15 • Jiang, Semenza *et al.*, 1996

Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, Marti HH: Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O2 tension, *Am. J. Physiol.* 1996, 271, 1172-1180.

- Maxwell, Wiesener *et al.*, 1999

20 Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Ratcliffe PJ: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis, *Nature* 1999, 399 (6733), 271-275.

- Hirota und Semenza, 2006

Hirota K, Semenza GL: Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006, 59 (1), 15-26.

25 • Chen, Zhao *et al.*, 2003

Chen J, Zhao S, Nakada K, Kuge Y, Tamaki N, Okada F, Wang J, Shindo M, Higashino F, Takeda K, Asaka

30 M, Katoh H, Sugiyama T, Hosokawa M, Kobayashi M: Dominant-negative hypoxia-inducible factor-1 alpha reduces tumorigenicity of pancreatic cancer cells through the suppression of glucose metabolism, *Am. J. Pathol.* 2003, 162 (4), 1283-1291.

- Stoeltzing, McCarty *et al.*, 2004

Stoeltzing O, McCarty MF, Wey JS, Fan F, Liu W, Belcheva A, Bucana CD, Semenza GL, Ellis LM: Role of hypoxia-inducible factor-1alpha in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation, *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, 96 (12), 946-956.

- Li, Lin *et al.*, 2005

Li L, Lin X, Staver M, Shoemaker A, Semizarov D, Fesik SW, Shen Y: Evaluating hypoxia-inducible factor-1 alpha as a cancer therapeutic target via inducible RNA interference in vivo, *Cancer Res.* 2005, 65 (16), 7249-7258.

- Mizukami, Jo *et al.*, 2005

- 5 Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, Gala M, Li J, Zhang X, Zimmer MA, Iliopoulos O, Zukerberg LR, Kohgo Y, Lynch MP, Rueda BR, Chung DC: Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1alpha-deficient colon cancer cells, *Nat. Med.* 2005, 11 (9), 992-997.

- Li, Shi *et al.*, 2006

- 10 Li J, Shi M, Cao Y, Yuan W, Pang T, Li B, Sun Z, Chen L, Zhao RC: Knockdown of hypoxia-inducible factor-1 alpha in breast carcinoma MCF-7 cells results in reduced tumor growth and increased sensitivity to methotrexate, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 342, 1341-1351.

- Semenza, 2007

Semenza GL: *Drug Discov. Today* 2007, 12 (19-20), 853-859.

- Weidemann und Johnson, 2008

- 15 Weidemann A, Johnson RS: *Cell Death and Differentiation* 2008, 15, 621-627.

- Aiello *et al.*, 1994

Aiello et al.: *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480.

- Peer *et al.*, 1995

Peer et al.: *Lab. Invest.* 1995, 72, 638.

- 20 • Lopez *et al.*, 1996

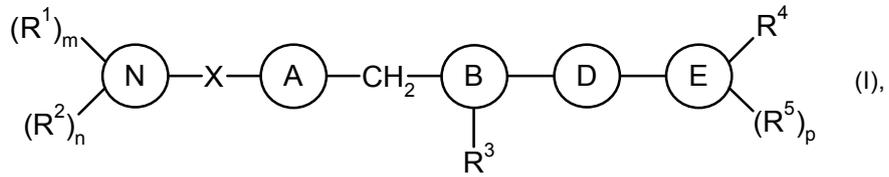
Lopez et al.: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855.

- Warburg, 1956

Warburg O: *Science* 1956, 123 (3191), 309-314.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (1)



en la que

5

el anillo



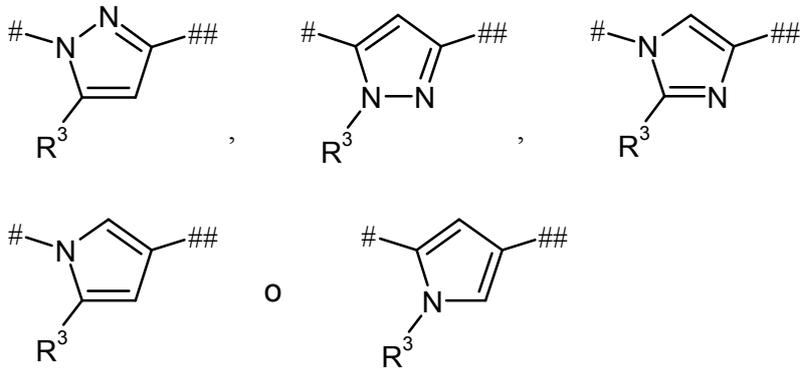
representa un anillo de fenilo o un anillo de piridilo,

el anillo



10

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente

y

15

## designa el punto de unión con el anillo

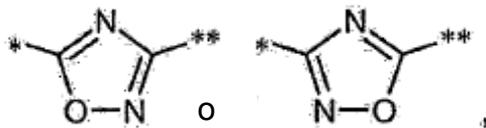


el anillo



representa un anillo de heteroarilo de la fórmula

20



en las que

- designa el punto de unión con el anillo

(B)

5 y

- \*\* designa el punto de unión con el anillo

(E)

el anillo

(E)

10 representa un anillo de fenilo o un anillo de piridilo,

el anillo

(N)

15 representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener uno o dos miembros de anillo hetero adicionales de la serie N, O, S y/o S(O)<sub>2</sub>,

X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ ,  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- $\blacklozenge$ , -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-,  $\blacklozenge$ -C(=O)-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$  o  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

- designa el punto de unión con el anillo

(N)

20 y

- ◆◆ designa el punto de unión con el anillo

(A)

q significa el número 0, 1 o 2 y

25 R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo estar el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) sustituidos con hidroxilo o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo <sup>(N)</sup>, seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces,

de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

5 el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

m representa el número 0, 1, 2, 3 o 4, en la que en el caso en el que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca varias veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

10 R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo  $\text{N}$ , seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 n representa el número 0 o 1 o también, si el aza-heterociclo  $\text{N}$  contiene átomos de N adicionales como miembros de anillo, el número 2,

en donde en el caso en el que el sustituyente R<sup>2</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o trifluorometilo,

25 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie constituida por halógeno, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)(=NH)-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30 en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-OR<sup>8</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros

y en donde

35 los grupos cicloalquilo y herociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

así como

40 los grupos heteroarilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi

45 en donde los sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, alquilcarboniloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o dialquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hasta tres veces con flúor,

y en donde

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

5 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

10 o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman junto con este átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie constituida por N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15

R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo e hidroxilo

y

20

p representa el número 0, 1 o 2, en donde en el caso en el que el sustituyente R<sup>5</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el anillo

(A)

25

representa un anillo de fenilo o de piridilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a átomos de carbono de anillo

(A)

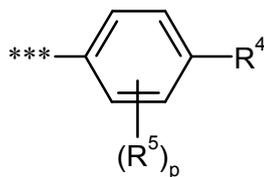
en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

y el anillo

(E)

30

con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

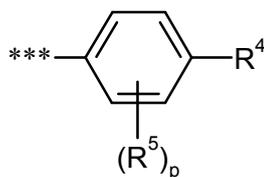
3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el anillo

(A)

5 representa un anillo de piridilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a átomos de carbono de anillo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro, y el anillo

(E)

con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

10

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el anillo

(A)

15

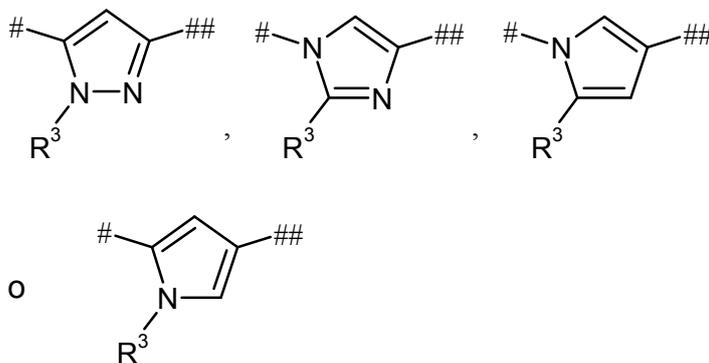
representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

el anillo

(B)

20

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente y

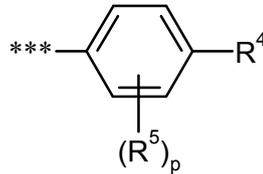
## designa el punto de unión con el anillo

(D)

5 y  
el anillo

(E)

con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



10 en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 5. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el anillo

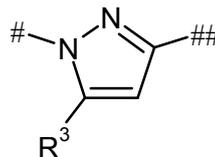
(A)

representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

el anillo

(B)

20 con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente

25 y

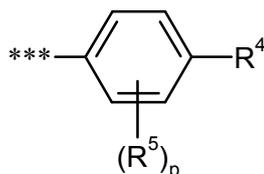
## designa el punto de unión con el anillo



el anillo



5 con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



10

$R^1$  representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



seleccionado de la serie ciano, alquilo ( $C_1-C_6$ ), oxo y cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

15

en donde el alquilo ( $C_1-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ )

y

20

el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ ),

$R^2$  representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



seleccionado de la serie constituida por alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquilcarbonilo ( $C_1-C_6$ ), alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ), alquilsulfonilo ( $C_1-C_6$ ) y cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

25

en donde el grupo alquilo del alquilo ( $C_1-C_6$ ), el alquilcarbonilo ( $C_1-C_6$ ), el alcocarbonilo ( $C_1-C_6$ ) y el alquilsulfonilo ( $C_1-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ), dialquilamino ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

y

30

el cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $C_1-C_4$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), amino, monoalquilamino ( $C_1-C_4$ ) y dialquilamino ( $C_1-C_4$ ),

m representa el número 0, 1, 2, 3 o 4, en donde en el caso en que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca varias veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

y

n representa el número 0 o 1 o también, si el aza-heterociclo



5

contiene átomos de N adicionales como miembros de anillo, el número 2, en donde en el caso en que el sustituyente R<sup>2</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

en las que la suma de m y n no es igual al número 0,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 6. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que el anillo



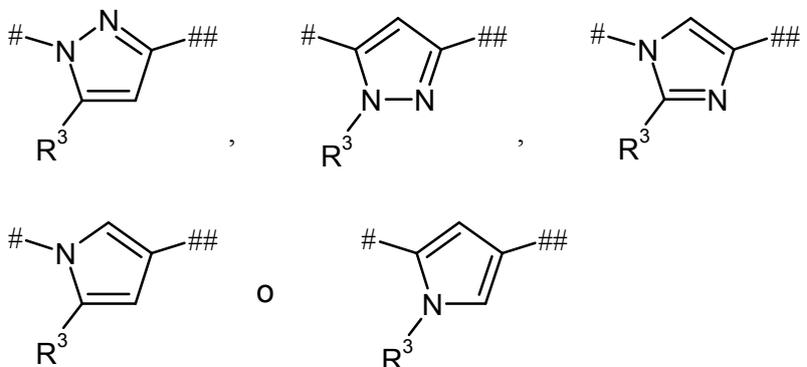
representa un anillo de piridilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a átomos de carbono de anillo de este anillo de piridilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

el anillo



15

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente

20 y

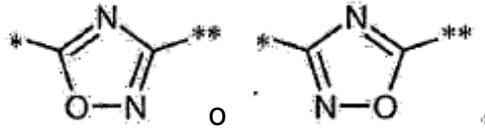
## designa el punto de unión con el anillo



el anillo



25 representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

5

y

\*\* designa el punto de unión con el anillo

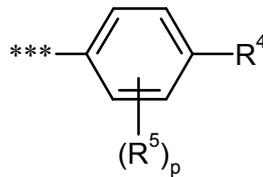
(E)

el anillo

(E)

10

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

15

el anillo

(N)

representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o  $S(O)_2$ .

20

X representa un enlace o  $\blacklozenge-(CH_2)_q-N(R^6)-\blacklozenge$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  or  $\blacklozenge-N(R^6)-C(=O)-\blacklozenge$ , en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(N)

y

$\blacklozenge\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

A

q significa el número 0, 1 o 2 y

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sub>1</sub> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo

N

5 seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

10 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 m representa el número 0, 1 o 2, en donde en el caso en que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo

N

20 seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

25 y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

n representa el número 0 o 1,

30 R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialkilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NH)-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

35 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros y en la que

40 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico

o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi, en la que los sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, acetoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo o hasta tres veces con flúor, y en la que

5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

10 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman junto con este átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro y metilo

20 y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 4, en la que el anillo

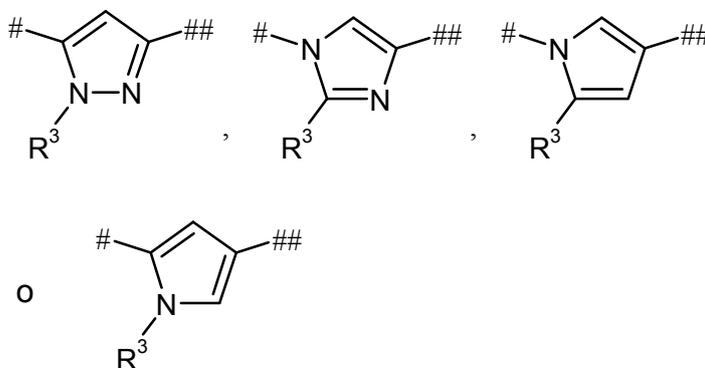


25 representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro,

el anillo



con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



30

en las que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente y

## designa el punto de unión con el anillo

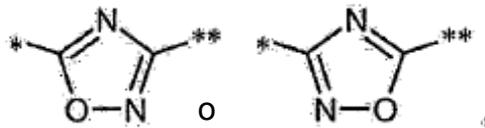
(D)

el anillo

(D)

5

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

10

y

\*\* designa el punto de unión con el anillo

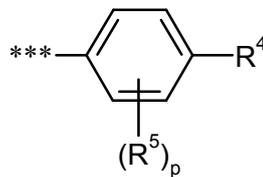
(E)

el anillo

(E)

15

con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

20

el anillo

(N)

representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>,

X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ , -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- or  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

5  $\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



y

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



10 q significa el número 0, 1 o 2

y

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



15 seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

20 y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 m representa el número 0, 1 o 2, en la que en el caso en que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

30 en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

35 el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

n representa el número 0 o 1,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NH)-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

5 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros y en la que los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

así como

15 el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi, en la que los sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, acetoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo o hasta tres veces con flúor,

y en la que

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

20 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

y

25 los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o

30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman junto con este átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro y metilo y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 8. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 5, en la que

el anillo

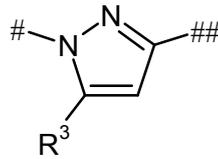


representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro.

40 el anillo



con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente y

5

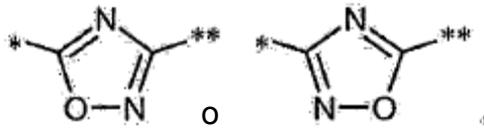
## designa el punto de unión con el anillo



el anillo



representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



10

en las que

\* designa el punto de unión con el anillo



y

15

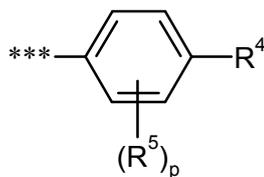
\*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo



con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



20

en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo



5 representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>,

X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ , -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- or  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

• designa el punto de unión con el anillo



10

y

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



15

y

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



20

seleccionado de la serie ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

y

25

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



30

seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

el cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

5 m representa el número 0, 1 o 2, en donde en el caso en que el sustituyente R<sup>1</sup> aparezca dos veces, sus significados pueden ser idénticos o diferentes,

n representa el número 0 o 1,

en donde la suma de m y n es igual al número 1, 2 o 3,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o trifluorometilo,

10 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trialquilsililo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NH)-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-R<sup>7</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros

15 y en la que los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

y

20 el grupo heteroarilo mencionado, a su vez, puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi, en donde los sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionados aquí, a su vez, pueden estar sustituidos con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, acetoxi, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo o hasta tres veces con flúor,

y en la que

25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie constituida por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros

30 y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi, oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o

35 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman junto con este átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro y metilo y

40 p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

9. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 6, en la que el anillo



representa un anillo de piridilo de la fórmula

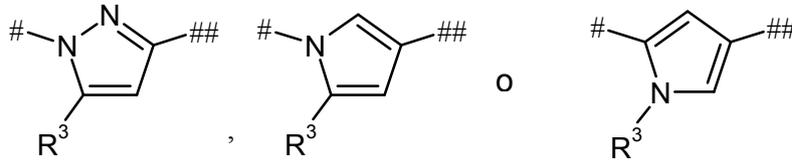


en la que

- 5 § designa el punto de unión con el grupo X adyacente y  
 §§ designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente  
 el anillo

(B)

con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



10

en las que

- 15 # designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente  
 y  
 ## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(D)

- 20 representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

- \* designa el punto de unión con el anillo

(B)

y

\*\* designa el punto de unión con el anillo

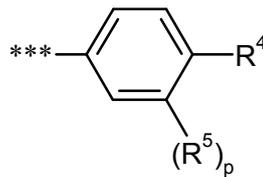


el anillo

5



con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

10

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo



el anillo



15

representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o  $S(O)_2$ ,

X representa un enlace o  $\blacklozenge-(CH_2)_q-N(R^6)-\blacklozenge$ ,  $-C(=O)-\blacklozenge$  o  $\blacklozenge-N(R^6)-C(=O)-\blacklozenge$ , en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



20

y

$\blacklozenge\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



q significa el número 0 o 1

y

25

$R^6$  significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

$R^1$  representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



5 seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



10 seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo, en donde el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

n representa el número 0 o 1,

15 R<sup>3</sup> representa metilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

20 en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo

25 en la que el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi,

y en la que

30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), pudiendo el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor y los grupos cicloalquilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi, o

35 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman junto con este átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>5</sup> representa flúor, y

p representa el número 0 o 1,

40 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 4 o 7, en la que el anillo

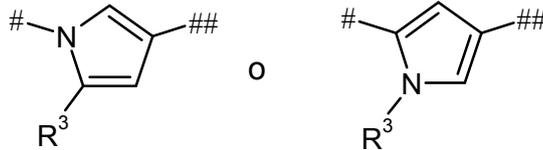


representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro.

el anillo

(B)

5 con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente y

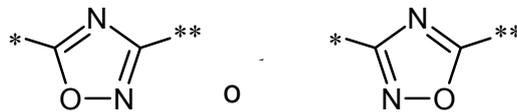
10 ## designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo

(D)

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



15

en la que

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

20

y

\*\* designa el punto de unión con el anillo

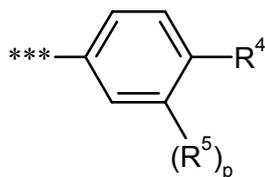
(E)

el anillo

(E)

25

con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

5

(D)

el anillo

(N)

10

representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>.

X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ , -C(=O)- o  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(N)

y

15

$\blacklozenge\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo

(A)

q significa el número 0 o 1

y

R<sup>6</sup> denota hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

20

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo

(N)

25

seleccionado de la serie flúor, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo, en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo

(N)

seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo, en donde el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

5 n representa el número 0 o 1,

R<sup>3</sup> representa metilo,

10 R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros, en los que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor y los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y oxo, en donde el sustituyente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) mencionado, a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi, y en la que

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en donde el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxi y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y hasta tres veces con flúor y los grupos cicloalquilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxi, o

20 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman un junto con este átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub> y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 R<sup>5</sup> representa flúor, y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

11. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 5 u 8, en la que el anillo

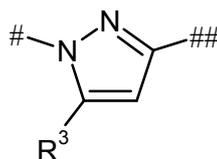


representa un anillo de fenilo y los grupos adyacentes X y CH<sub>2</sub> están unidos a este anillo de fenilo en una relación de 1,3 o de 1,4 el uno con respecto al otro.

el anillo



con el sustituyente R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en la que

# designa el punto de unión con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente

y

## designa el punto de unión con el anillo

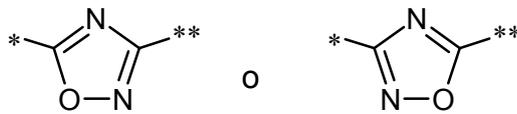
(D)

el anillo

(D)

5

representa un anillo de heteroarilo de la fórmula



en las que

10

\* designa el punto de unión con el anillo

(B)

y

\*\* designa el punto de unión con el anillo

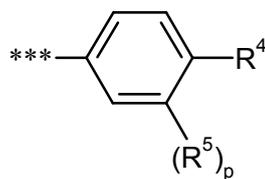
(E)

15

el anillo

(E)

con los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  representa un anillo de fenilo de la fórmula



en la que

20

\*\*\* designa el punto de unión con el anillo

(D)

el anillo



representa un aza-heterociclo de 4 a 10 miembros saturado, que contiene al menos un átomo de N como miembro de anillo y además puede contener un miembro de anillo hetero adicional de la serie N, O, S o S(O)<sub>2</sub>,

5 X representa un enlace o  $\blacklozenge$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sup>6</sup>)- $\blacklozenge$ , -C(=O)- o  $\blacklozenge$ -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)- $\blacklozenge$ , en los que

$\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



y

$\blacklozenge\blacklozenge$  designa el punto de unión con el anillo



10

q significa el número 0 o 1

y

R<sup>6</sup> significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

R<sup>1</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de carbono del anillo



15

seleccionado de la serie ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, ciclopropilo y ciclobutilo,

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta tres veces con flúor

20

R<sup>2</sup> representa un sustituyente unido a un átomo de nitrógeno del anillo



seleccionado de la serie constituida por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciclopropilo y ciclobutilo,

25

en la que el grupo alquilo del alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el alcóxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y el alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) y heterociclilo de 4 a 5 miembros y hasta tres veces con flúor

m representa el número 0 o 1,

n representa el número 0 o 1,

30

en donde la suma de m y n es igual al número 1 o 2,

R<sup>3</sup> representa metilo,

R<sup>4</sup> representa un sustituyente seleccionado de la serie cloro, pentafluorotio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trimetilsililo, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -S(=O)-R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NCH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

35

en la que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), a su vez, puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie -OR<sup>7</sup>, -

$\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$ , cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ) y heterociclilo de 4 a 6 miembros y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo y heterociclilo mencionados, a su vez, pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), trifluorometilo, alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), trifluorometoxi y oxo

en la que el sustituyente alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) mencionado, a su vez, puede estar sustituido con metoxi, trifluorometoxi o etoxi, y en donde

$\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , independientemente entre sí, significan en cada aparición individual hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) o cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ),

en la que el alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) puede estar sustituido con un radical seleccionado de la serie hidroxilo, alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), trifluorometoxi y cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ) y hasta tres veces con flúor

y

los grupos cicloalquilo mencionados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y trifluorometoxi, o

$\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , en el caso de que ambos estén unidos a un átomo de nitrógeno, forman junto con este átomo de nitrógeno un heterociclo de 4 a 6 miembros que puede contener un heteroátomo de anillo adicional de la serie N, O, S o  $\text{S}(\text{O})_2$  y que puede estar sustituido hasta dos veces, de un modo idéntico o diferente, con un radical seleccionado de la serie flúor, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), oxo y alquilcarbonilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),

$\text{R}^5$  representa flúor, y

p representa el número 0 o 1,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

12. Compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

13. Compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cancerosas o enfermedades tumorales.

14. Compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares isquémicas, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, arritmia, ictus, hipertensión pulmonar, enfermedades fibróticas del riñón y del pulmón, psoriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, artritis reumática y policitemia de Chugwash.

15. Uso de un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cancerosas o de enfermedades tumorales.

16. Uso de un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares isquémicas, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, arritmia, ictus, hipertensión pulmonar, enfermedades fibróticas del riñón y del pulmón, psoriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, artritis reumatoide y policitemia de Chugwash.

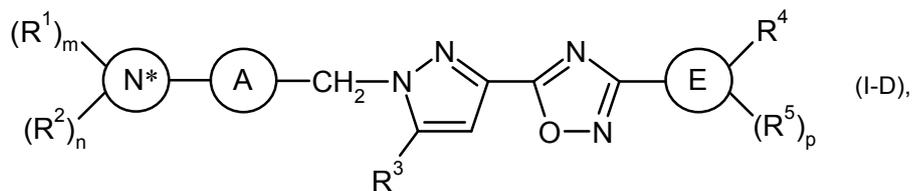
17. Medicamento que contiene un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con una o más sustancias auxiliares inertes, no tóxicas, farmacéuticamente adecuadas.

18. Medicamento que contiene un compuesto según se define en una de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con uno o varios principios activos adicionales.

19. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cancerosas o de enfermedades tumorales.

20. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares isquémicas, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, arritmia, ictus, hipertensión pulmonar, enfermedades fibróticas del riñón y del pulmón, psoriasis, retinopatía diabética, degeneración macular, artritis reumática y policitemia de Chugwash.

21. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I-D)

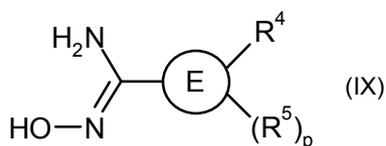


en la que los anillos A y E y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , m, n y p tienen cada uno los significados dados en las reivindicaciones 1 a 11,

5 y

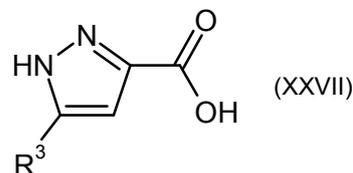
el anillo  $N^*$  representa un anillo N que está unido al anillo A por medio de un átomo de nitrógeno anular y es según se define en las reivindicaciones 1 a 11,

**caracterizado por que** una N'-hidroxiamidina de la fórmula (IX)



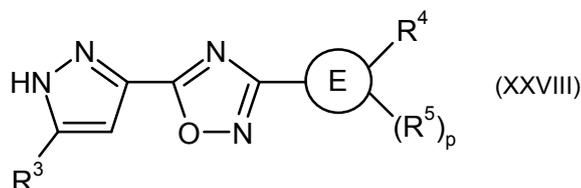
10 en la que el anillo E y  $R^4$ ,  $R^5$  y p tienen los significados dados anteriormente, primeramente, puede

[A] someterse a una reacción de condensación con un ácido pirazolocarboxílico de la fórmula (XXVII)



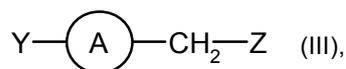
en la que  $R^3$  tiene el significado indicado anteriormente

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



en la que el anillo E y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y p tienen los significados dados anteriormente,

y éste, a continuación, se alquila en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (III)

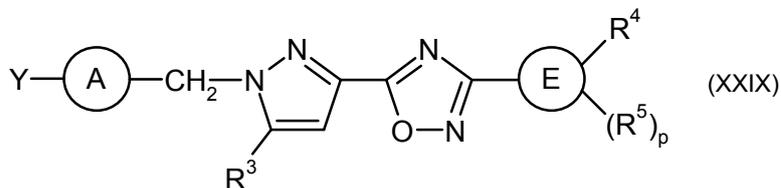


20 en la que el anillo A tiene el significado dado anteriormente,

Y representa cloro, bromo o yodo

y

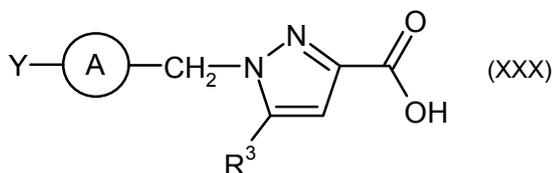
Z representa cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,  
dando un compuesto de la fórmula (XXIX)



en la que los anillos A y E y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , p e Y tienen los significados dados anteriormente,

5 o

[B] someterse a una reacción de condensación con un ácido pirazolocarboxílico de la fórmula (XXX)

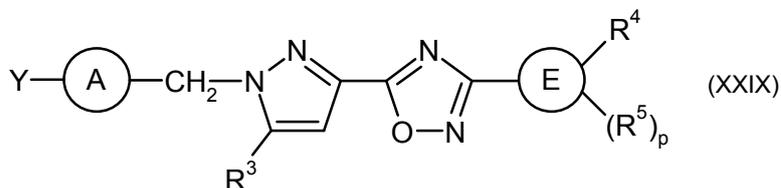


en la que el anillo A y  $R^3$  tienen los significados dados anteriormente, y

Y representa cloro, bromo o yodo

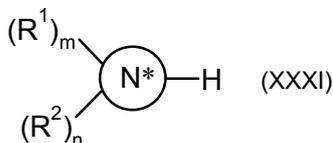
10

dando el compuesto de la fórmula (XXIX)



en la que los anillos A y E y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , p e Y tienen los significados dados anteriormente,

y el compuesto de la fórmula (XXIX) obtenido de este modo se hace reaccionar después, dado el caso en presencia de un catalizador de paladio y/o de una base, con un compuesto de la fórmula (XXXI)



15

en la que el anillo  $N^*$  y  $R^1$ ,  $R^2$ , m y n tienen los significados dados anteriormente y el átomo de hidrógeno mostrado está unido a un átomo de nitrógeno del anillo  $N^*$ .